

**Ergebnisse der chirurgischen Behandlung
von Patienten mit Nebennierentumoren oder
Nebennierenhyperplasien in den Jahren 1959-1968**

von
Peter Kasting
—
aus
Hameln



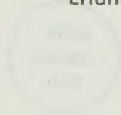
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546202_0046

Aus der Chirurgischen Klinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann

**Ergebnisse der chirurgischen Behandlung
von Patienten mit Nebennierentumoren oder
Nebennierenhyperplasien in den Jahren 1959-1968**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg



vorgelegt
von
Peter Kasting
aus
Hameln

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr. Valentin

Referent: Professor Dr. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 2. 10. 1969

Herrn Privatdozent Dr. F. Gall möchte ich meinen Dank
für die freundliche Überlassung des Themas zu der vor-
liegenden Dissertation aussprechen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Die verschiedenen Funktionen und Überproduktions- syndrome der Nebenniere	1
II. Das Phäochromocytom	3
A. Geschichtliches	3
B. Pathogenese	3
C. Symptome	4
D. Diagnose	6
E. Therapie	8
F. Eigene Beobachtungen	11
1. Praeoperativer Verlauf	11
2. Operationsvorbereitung, operatives Vorgehen und postoperative Behandlung	15
3. Eigene Operationsergebnisse	17
4. Der postoperative Verlauf und der klinische Befund zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung	19
III. Das Cushing-Syndrom	22
A. Pathogenese	22
B. Symptome	23
C. Diagnose	25
D. Therapie	26
E. Eigene Beobachtungen	28
1. Praeoperativer Verlauf	28
2. Operationsvorbereitung, -methode und post- operative Behandlung	32
3. Eigene Operationsergebnisse	33
4. Postoperativer Verlauf und klinischer Befund zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung	36
IV. Das adrenogenitale Syndrom	37
A. Pathogenese	37
B. Symptome und Diagnose	41
C. Krankengeschichten und Operationsergebnisse von 2 eigenen Patientinnen mit postnatal erworbenem adrenogenitalen Syndrom	42
V. Zusammenfassung	45
Literaturverzeichnis	
Anhang	

I. Die verschiedenen Funktionen und Überproduktionssyndrome der Nebenniere

Die Nebenniere besteht aus zwei genetisch, architektonisch und funktionell verschiedenen Teilen, dem Mark und der Rindensubstanz.

Abbildung I

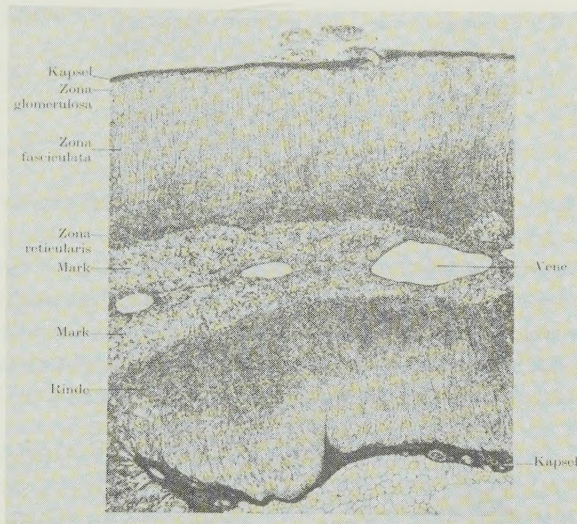


Abbildung I zeigt nach Kohn (21) einen Querschnitt durch die Nebenniere einer 31-jährigen Frau. Deutlich ist die Grenze zwischen Nebennierenrinde und Nebennierenmark zu erkennen. Die vom Nebennierenmark produzierten Hormone sind Adrenalin, Noradrenalin und Isopropyladrenalin, Abkömmlinge des Brenzkatechins. Zusammenfassend werden sie als Katecholamine bezeichnet. Tumoren des Markes, die diese Katecholamine in verstärktem Maße freisetzen, heißen Phäochromocytome. Wichtigstes Symptom dieser Erkrankung ist eine anfallsweise auftretende oder andauernde Hypertonie, die durch den erhöhten Katecholaminspiegel im Blut hervorgerufen wird.

Die Nebennierenrinde läßt drei Abschnitte erkennen, die ohne scharfe Abgrenzung ineinander übergehen: Von außen nach innen Zona glomerulosa, Zona fasciculata und Zona reticularis. Nach Emmrich (7) sind alle von der Nebennierenrinde gebildeten Hormone Steroide, die aus Cholesterin synthetisiert werden. In den drei Rindenschichten werden drei verschiedene Hautgruppen der Steroide mit etwa folgender prozentualer Mengenverteilung gebildet (22):

1. Glucocorticoide, insgesamt etwa 85 %, wobei Cortisol 70 %, Corticosteron 15 % ausmachen.
2. Mineralocorticoide, insgesamt etwa 5 %, davon als wichtigstes mit etwa 2 % Aldosteron.
3. Androgene, etwa 10 %, Oestrogene nur in Spuren.

Die Zona glomerulosa produziert die Mineralocorticoide, in der Hauptsache das Aldosteron. Wird durch einen Tumor oder eine Hyperplasie dieser Zone zuviel Aldosteron gebildet, so entwickelt sich das Krankheitsbild des primären Hyperaldosteronismus, das sogenannte Conn-Syndrom. Der Hormonüberschuß führt zu Hypokaliämie, Hybernatriämie und Alkalose. Klinischer Leitbefund ist die Kombination von Hypertonie und Hypokaliämie.

In der Zona fasciculata werden die Glucocorticoide gebildet. Eine vermehrte Sekretion dieser Rindenhormone, verursacht durch Nebennierenrinden-Hyperplasie oder -Tumor, führt zum Cushing-Syndrom, einer Krankheit mit äußerst vielfältiger Symptomatik.

Die Zona reticularis produziert sowohl männliche als auch in Spuren weibliche Geschlechtshormone. Tumoren dieser Zone wirken sich beim weiblichen Geschlecht im Sinne einer Virilisierung aus. Sie ergeben das Krankheitsbild des Adrenogenitalen Syndroms. Solche Tumoren jedoch, die Oestrogene in verstärktem Maße bilden, führen zu einer adrenalen Femininisierung.

In den Jahren 1959 - 1968 einschließlich wurden an der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen insgesamt 21 Patienten mit Nebennierentumoren oder -Hyperplasien adrenaletomiert.

10 Patienten hatten ein Phäochromocytom, 8 ein Cushing-Syndrom und 3 Patienten litten unter einem Adrenogenitalen Syndrom.

II. Das Phäochromocytom

A. Geschichtliches

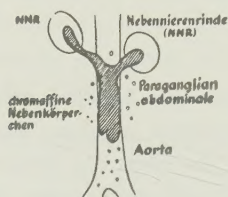
Der erste Fall in der Literatur, bei dem man als Ursache für eine Hochdruckkrankheit ~~einen~~ Nebennierenmarktumour annahm, wurde von Fränkel (9) im Jahre 1886 beschrieben. Nachdem die Patientin drei für das Phäochromocytom typische Hochdruckkrisen, die von beschwerdefreien Intervallen unterbrochen wurden, überstanden hatte, kam sie bei einer erneuten Krise ad exitum. Bei der Sektion fand sich ein faustgroßer Tumor der linken und ein haselnußgroßer der rechten Nebenniere mit krassem Mißverhältnis zwischen Mark- und Rindenanteil zugunsten des Nebennierenmarks. Orth (29) wies 1914 auf die biologischen Zusammenhänge zwischen Nebennierenmarktumoren und Hochdruck hin. Er kam zu der Überzeugung, daß der Hochdruck bei Patienten mit Nebennierenmarktumoren auf eine Hyperadrenalinämie zurückzuführen sei. Mayo (28) extirpierte 1927 den ersten, praeoperativ allerdings nicht diagnostizierten Nebennierenmarktumour. Die Patientin, die an typischen paroxysmalen Blutdruckkrisen litt, wurde wegen unklarer Leibschmerzen operiert. Sie war postoperativ völlig beschwerdefrei, somit erwies sich die operative Entfernung eines Phäochromocytoms als das Mittel der Wahl. Der erste richtig diagnostizierte und erfolgreich operierte Fall wurde 1929 von Shipley und Pincofs (35) beschrieben. In der Folgezeit häuften sich die Beobachtungen über dieses Krankheitsbild.

B. Pathogenese

Analog der Bezeichnung Phäochromocytom handelt es sich bei dieser Erkrankung um Tumoren, deren Zellen sich mit Chromsäure braun anfärben lassen. Diese Eigenschaft beruht nach Sack (30) auf der Tatsache, daß diese Zellen von sympathischen Gewebe abstammen und somit in der Lage sind, Adrenalin und Noradrenalin zu bilden. Physiologisch kommen sie als chromaffine Paraganglien im Nebennieren-

mark, dem Zuckenkanal'schen Organ und im Bereich des gesamten sympathischen Grenzstranges vor (Abbildung II). Ihre größte

Abbildung II



Verteilung chromaffiner Nebenkörper nach Kohn (21)

mark, 20 % extraadrenal. Eine Beobachtung von Stackpole (36) besagt, daß bei Kindern die Tumoren zu 31 % extraadrenal liegen. von Euler (8) und Glenn, Mannix (11) machten die interessante Beobachtung, daß es Phäochromocytome gibt, die fast ausschließlich Noradrenalin, und solche, die vorwiegend Adrenalin produzieren. Tumoren der ersten Kategorie liegen vornehmlich extraadrenal, solche der zweiten Kategorie im Nebennierenmark selbst.

C. Symptome

Nach Weissbecker (40) ist die Symptomatik von der Art des vorwiegend gebildeten Hormons abhängig. Noradrenalin steigert sowohl den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck erheblich, Adrenalin dagegen erhöht vornehmlich den systolischen, außerdem hat es eine stoffwechselaktive Wirkung. Bei mehr als zwei Dritteln aller Patienten steht der typische Anfall mit krisenhafter Blutdrucksteigerung im Vordergrund. Nur bei etwa 10 % besteht ein Dauerhypertonus. Meist setzt der Anfall ohne Prodromi schlagartig ein. Die Patienten verspüren plötzlich rasende Kopfschmerzen, starkes Herzklopfen und ein Beklemmungsgefühl auf der Brust, nicht selten auch Todesangst. Weniger konstant leiden sie unter ziehenden Schmerzen im Epigastrium, Übelkeit und Brechreiz oder

Entfaltung erreichen sie bei Kindern von 18 Monaten. Danach bilden sie sich bis etwa zur Pubertät zurück mit Ausnahme des Nebennierenmarks, das zeitlebens erhalten bleibt. Da nun das Phäochromocytom eine Wucherung solcher chromaffiner Zellen darstellt, findet es sich zwar bei der überwiegenden Anzahl der Fälle im Nebennierenmark, es kommt jedoch gelegentlich auch extraadrenal vor. Nach Gurtzig (13) liegen 80 % der Phäochromocytome in dem Nebennieren-

sogar Erbrechen. Häufig findet sich ein fein- bis mittelschlägiger Tremor, Paraesthesien an den Extremitäten, Hautblässe und excessive Schweißausbrüche. Es werden auch Sehstörungen beobachtet mit Flimmern und Schwarzwerden vor den Augen, auch heftiges Schwindelgefühl, während nach Weissbecker (40) eine völlige Bewußtlosigkeit eher ungewöhnlich ist.

Bei der Untersuchung der Patienten fällt eine ganze Vielzahl von Symptomen auf. Während der Hochdruckkrisen sind RR-Werte bis zu 300 mm Hg systolisch gemessen worden, im Intervall dazwischen, das sowohl mehrere Monate als auch nur ein paar Minuten dauern kann, können die gefundenen Werte völlig normal, aber auch signifikant erhöht sein. Ebenso findet man sowohl im Anfall als auch nach längerer Krankheitsdauer eine Verbreiterung besonders des linken Herzens. Handelt es sich um einen Dauerhochdruck, so kann das gesamte Gefäßsystem arteriosklerotisch verändert sein. Man kann das in einzelnen Fällen am Augenhintergrund feststellen, wo nach Gutmann (14) Bilder vom Fundus hyper-tonicus bis zur Retinopathia angiospastica zu beobachten sind. Der oftmals signifikant erhöhte Grundumsatz führt zu einer spürbaren Gewichtsabnahme. Die Hyperadrenalinämie hat eine Hyperglycämie, gelegentlich sogar eine Glucosurie zur Folge. Eine Leukocytose, Erhöhung des Kaliumspiegels im Serum, erhöhte Temperatur und weite, starre Pupillen treten nicht selten während der Anfälle auf. In der Regel sind die Werte für die Katecholamin- und die Vanillinmandelsäure-Ausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin erhöht. Der Adrenalin- und Noradrenalingehalt schwankt nach Weissbecker (40) beim Gesunden zwischen 4 - 8 mg/die und kann bei Patienten mit hormonaktiven Tumoren bis zu 1200 mg/die betragen. Der Normalwert für die Vanillinmandelsäure beträgt 2 - 6 mg/die.

Produziert nun ein Phäochromocytom vorwiegend Adrenalin, so wird man einen Hochdruck mit relativ niedrigem diastolischen Wert und hoher Amplitude finden. Außerdem stehen Symptome von seiten des Stoffwechsels, wie z.B. Glucosurie und erhöhter Grundumsatz, im Vordergrund. Überwiegt indessen die Noradrena-

linfraktion der Katecholamine, so mißt man hohe systolische und diastolische Blutdruckwerte mit geringerer Amplitude. Stoffwechselstörungen treten dabei seltener auf.

In diesem Zusammenhang ist eine Arbeit von Greer, Robertson und Smithwick (12) von besonderer Bedeutung. Sie verglichen an Hand eigenen Krankengutes 100 unausgesucht aufeinander folgende Fälle von essentieller Hypertonie mit 21 Fällen von Phäochromocytom. Tabelle I zeigt eine Gegenüberstellung der relativen Häufigkeit einzelner Symptome und klinischer Befunde.

Tabelle I

Symptome, Befunde	Auftreten der Symptome in % bei	
	21 Fällen Ph.	100 Fällen ess.Hypert.
Excessives Schwitzen	100	2
Erblassen, Erröten	95	0
Fieber	76	10
Cold-Pressure-Test positiv	76	40
Nüchternblutzucker erhöht	66	13
Hochdruckkrisen	63	0
Grundumsatz über 20 % erhöht	58	5
Gastrointestinale Symptome	48	5

D. Diagnose

Die Diagnose ergibt sich aus den oben geschilderten charakteristischen Symptomen. Darüber hinaus gibt es jedoch eine Reihe von für das Phäochromocytom spezifischen Testmethoden. Sie alle beruhen auf dem Prinzip, Hochdruckkrisen auf physikalischem oder chemischem Wege entweder auszulösen oder sie sympathikolytisch zu bekämpfen. Auf eine energische Palpation der Nebennierengegend auf der Tumorseite folgt oft eine typische Blutdruckkrise. Ist diese durch einseitige Palpation reproduzierbar, so ist die Seitendiagnose des Tumors weitgehend klar. Nach Eintauchen der Hände in eiskaltes Wasser (Cold-Pressure-Test nach Hines und Brown) tritt ein Anfall nicht regelmäßig auf. Nur

selten kann man mit der intravenösen Gabe von Adrenalin das typische Anfallsgeschehen provozieren. Das gelingt jedoch nach Cahill (1), Hegglin (15), prompt mit 0,025 mg bis 0,05 mg Histamin bei etwa 75 % der Phäochromocytomträger. Abbildung III zeigt einen typischen Blutdruckverlauf nach Histamininjektion.

Abbildung III

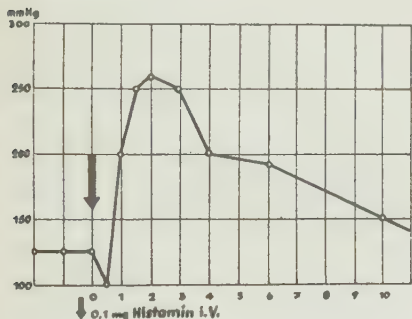
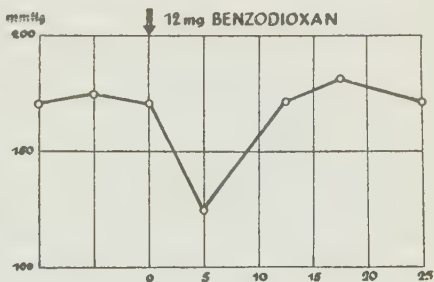


Abbildung IV



Auf der anderen Seite kann man bestehende hohe Blutdruckwerte durch Injektionen von Sympathikolytika signifikant senken. Dieses Prinzip liegt dem Regitin- und dem Benzodioxantest zugrunde. Nach der i.v.-Injektion von 10 - 20 mg Benzodioxan (30) fällt bei Hochdruckkranken und Gesunden der Blutdruck zunächst geringgradig ab, steigt nach 1 - 3 Minuten auf 20 - 50 mm Hg über den Ausgangswert an und erreicht ihn nach 10 - 20 Minuten wieder endgültig. Beim Phäochromocytom-Kranken jedoch (Abbildung IV) liegen die Verhältnisse umgekehrt, d.h. in der ersten Phase erfolgt ein kurzdauernder RR-Anstieg, dem sich ein erheblicher Blutdruckabfall anschließt. Injiziert man die Substanz während einer Krise, so wird diese kupiert. In vielen Kliniken wird statt Benzodioxan auch Regitin in entsprechender Weise verwandt.

Nach Henning (16) erlaubt keiner der aufgeführten Provokations- und sympathikolytischen Tests die sichere Diagnose eines Phäochromocytoms. Auch sind sie besonders bei Patienten mit kardiovaskulären Komplikationen nicht gefahrlos.

Ergänzend kommt noch der Röntgenaufnahme, speziell im Hinblick auf die Seitendiagnose des Tumors, Bedeutung zu. Das i.v.-Pyelogramm kann eine Verdrängung der Niere zeigen, auch lassen sich die Tumoren oft durch eine retroperitoneale Sauerstoffinsufflation darstellen.

E. Therapie

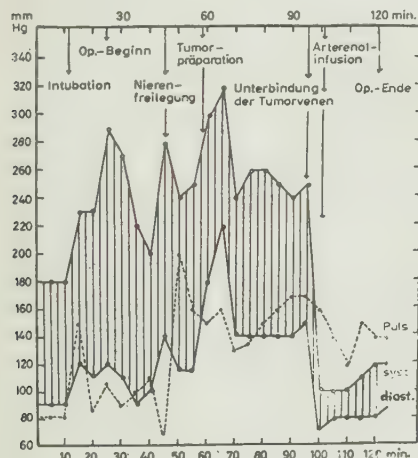
Die einzige Behandlungsmethode, die Aussicht auf einen Dauererfolg bietet, ist bis heute die operative Entfernung des Tumors. Es ist darauf zu achten, daß bei der Operation die Nebennierenvenen sobald wie möglich abgeklemmt werden, damit durch die Manipulationen am Tumor keine der gefährlichen Hochdruckkrisen provoziert werden. Dem nach Unterbindung der venösen Abflüsse sofort einsetzenden steilen Blutdruckabfall muß durch ausreichende Arterienolgaben begegnet werden. Handelt es sich um ein isoliert in einer Nebenniere vorliegendes Phäochromocytom, so wird total adrenalectomiert. Eine dauernde Substitution der Corticoide erübrigt sich dann. Treten die Tumoren jedoch doppelseitig auf, so ist eine lebenslange Corticoidsubstitution nur dadurch zu umgehen, daß auf der einen Seite gesundes Nebennierenrinden-Gewebe erhalten bleibt. Dieses produziert in der Regel ausreichend Rindenhormone. Allerdings erhöht sich bei der subtotalen Adrenalectomie die Rezidivgefahr.

Eine operative Entfernung der Tumoren ist jedoch nicht in jedem Falle möglich. So können z.B. nach Sack (31) maligne metastasierende Geschwülste und auch benigne Tumoren, die multipel auftreten, chirurgisch nicht behandelt werden. Ebenso können kardiovaskuläre Komplikationen, ein schlechter Allgemeinzustand oder eine Gravidität die Operation vorübergehend verhindern. Walker (39) allerdings sieht eine bestehende Schwangerschaft nicht als Kontraindikation an. Drei eigene Patientinnen, bei denen ein Phäochromocytom die Schwangerschaft gefährdete, operierte er mit gutem Erfolg. Diese dauernd oder auch nur zeitlich begrenzt inoperablen Phäochromozytome erklären den Wunsch nach einer sicheren medikamentösen Therapie. Den entscheidenden Fortschritt haben hier, so Sack und Mitarbeiter (31),

Substanzen gebracht, die sowohl die Wirkung einer Reizung sympathischer Nervenfasern als auch den Effekt zirkulierender Katecholamine am Erfolgsorgan durch selektive Blockade adrenerger α - und β -Rezeptoren verhindern. Sack verwandte für die adrenerge Blockade der α -Rezeptoren Phenoxybenzamin (Dibenzylamine^(R)), einen achtmal wirksameren Abkömmling des Dibenzamins, und für die β -Rezeptoren-Blockade Propranolol (Dociton^(R)).

Bei 11 Patienten leitete Sack die Behandlung mit jeweils 10 mg/die Dibenzylamine ein und steigerte die Dosis an jedem 2. - 3. Tag bis zur individuell zu ermittelnden optimalen α -Rezeptoren-Blockade um weitere 10 mg. Die Gesamtdosis wurde dann morgens und abends je zur Hälfte verabreicht. Nach durchschnittlich 4 Tagen waren alle Patienten bei einer Dosis von 20 - 30 mg/die subjektiv beschwerdefrei. Die optimale Wirkung stellte sich nach durchschnittlich 14 Tagen bei einer Durchschnittsdosis von 70 mg/die ein. Die Applikation von Dociton wurde ebenfalls mit 10 mg/die begonnen und individuell bis auf maximal 80 mg/die gesteigert.

Abbildung V

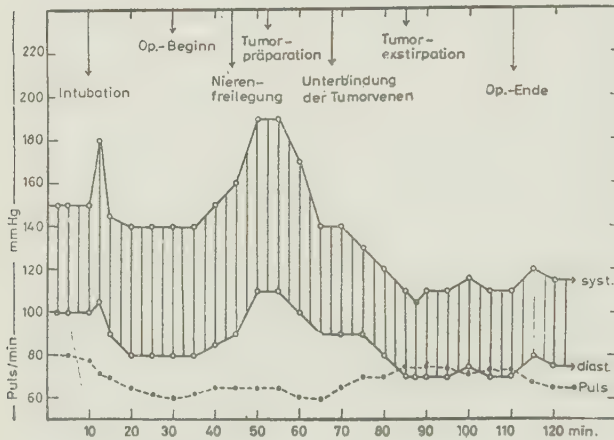


Die kombinierte α - und β -Rezeptoren-Blockade bewährte sich jedoch nicht nur bei der Behandlung von inoperablen Phäochromocytomen und bei der Operationsvorbereitung, sondern auch zur intraoperativen Blutdruckregulierung. Abbildung V und Abbildung VI zeigen deutlich den Fortschritt, den diese moderne Behandlungsmethode für das Operationsrisiko großer RR-Schwankungen gebracht hat. Es bleibt für die Zukunft zu hoffen, daß die immer noch recht hohe Operationsletalität - nach Sack

Prä-, intra- und postoperative Blutdruck- und Pulswerte ohne Behandlung mit adrenergen Rezeptorenblockern

(31) 13 %, nach Glenn (11) bei Kindern sogar bis 47 % - mit der adrenergen Blockade weiter gesenkt werden kann.

Abbildung VI



Prä-, intra- und postoperative Blutdruck- und Pulswerte unter Dibenzyline- und Dociton-Therapie

F. Eigene Beobachtungen

In der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen wurden in den Jahren 1959 - 1968 insgesamt 10 Patienten, die an einem Phäochromocytom litten, operativ behandelt. Drei davon waren männlichen, die übrigen sieben weiblichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Operation betrug 34 1/2 Jahre, die jüngste Patientin war 10, der älteste 57 Jahre.

1. Praeoperativer Verlauf

In 8 Fällen wiesen die charakteristischen Symptome und die klinischen Tests eindeutig auf ein Phäochromocytom hin, zweimal wurde die Diagnose erst durch eine Laparoskopie gestellt. Tabelle II zeigt die praeoperativen Blutdruckverhältnisse und das unterschiedliche Auftreten der subjektiven Symptome bei den einzelnen Patienten. Dreimal handelte es sich um einen Dauerhypertonus, die übrigen 7 litten unter teilweise lebensbedrohenden Hochdruckkrisen, die bei einer Patientin sogar 4 Monate vor der Operation ein Apoplex mit linksseitiger Hemiplegie auslösten. Das entspricht in etwa den bei Hegglin (15) angegebenen Prozentzahlen, wonach bei ca. 20 % der Patienten ein Dauerhypertonus besteht und 80 % unter RR-Krisen leiden. 2 Patienten konnten die Krisen vorhersagen, sie gaben an, diese seien besonders nach körperlichen Anstrengungen, nach dem Essen und beim Defäkationsakt aufgetreten. Die Häufigkeit dieser Krisen betrug in einem Falle sogar bis zu 5 mal pro Stunde. Aus der Tabelle ist klar ersichtlich, daß als häufigste Symptome starkes Schwitzen, Herzklopfen und Kopfschmerzen zu nennen sind. Es folgen mit abnehmender Häufigkeit substernale Schmerzen, Zittern, Erblassen, Übelkeit, Erbrechen und Abgeschlagenheit. Höchstens von 1 oder 2 Patienten beobachtete Symptome wie Sehstörungen, Atemnot und Schwindelgefühl sind in der Tabelle nicht aufgeführt worden.

Tabelle II

Pat. Nr.	Geschlecht	Sympt. seit	RR (mm Hg)		Herz- Klopf	Kopf- schmerz	Schmerzen substern.	in Herz	Schmerz- aus irg. and.	Atlas- loß	Schlag- loß	Abge- schl.
Alter (J.)			Krise	Interv.	Dauer II							
1	♀ 50	6 J.	150/ 110	130/ 90	-	+	+	+	-	+	-	+
2	♂ 57	14 J.	260/ 140	160/ 95	-	+	+	+	+	-	-	-
3	♂ 52	3 J.	220/ 110	130/ 80	-	-	-	-	+	+	+	+
4	♀ 27	4 J.	230/ 140	160/ 95	-	+	-	+	+	-	-	+
5	♀ 21	7 J.			160/ 100	+	-	+	+	-	-	-
6	♂ 55	5 J.	260/ 120	170/ 100	-	+	+	+	+	-	-	-
7	♀ 41	Diagnose durch Op.			170/ 110			+	+			
8	♀ 21	1 1/2 J.	270/ 170	170/ 120	-	+	+	-	+	+	-	-
9	♀ 10	1/2 J.	Diagnose durch Op.			140/ 90	+	+	+	+	+	
10	♀ 12	2 J.	260/ 200	175/ 90	-	+	-	+		+	+	

Tabelle III

Pat. Nr.	MG	GU	Glucos- urie	iv. u. lo. u.	Homotypic- reactions	su. lo- reactions	reactions in 100%	reactions in 50%	reactions in 25%	reactions in 10%	reactions in 5%	reactions in 1%
1	links- typ	-	-	-	-	links	+	+	+	+	+	+
2	o.D.	+ 2%	+	-	+	links	+	+	+	+	+	+
3	links- typ	-	-	-	+	links	+	+	+	+	+	+
4	links- typ	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
5	o.D.	+ 42%	-	+	+	links	+	+	+	+	+	+
6	links- typ	-	+	-	+	links	+	+	+	+	+	+
7	links- typ	Diagnose durch Op.										
8	Rechts- typ	+ 47%	-	-	+	links	+	+	+	+	+	+
9	links- typ	Diagnose durch Op.										
10	links- typ	-	-	+	+	links	+	+	+	+	+	+

Tabelle III stellt eine Übersicht über die durchgeführten Untersuchungen und klinischen Tests dar. Sie zeigt, daß die Bestimmung der Katecholamine und seit jüngerer Zeit der Vanillinmandelsäure, eines Metaboliten der Katecholamine, den wichtigsten Hinweis für die Diagnose Phäochromocytom darstellt. Abgesehen von den 2 Patienten, bei denen die Diagnose erst durch eine Laparoskopie gestellt wurde, zeigten sich jedesmal zum Teil sehr stark erhöhte Werte. Die Histamin- und Regitintests fielen, soweit sie durchgeführt wurden, stets positiv aus. Der Cold-Pressure-Test wurde nur selten durchgeführt, da nicht nur Phäochromocytomträger, sondern auch Patienten mit anders bedingter Hypertonie, wenn auch seltener, positiv darauf reagieren. Als sehr nützliche Maßnahme erwies sich die Röntgenuntersuchung. Während das i.v.-Pyelogramm nur in 2 Fällen ein positives Ergebnis erbrachte, gelang das mit der retroperitonealen Sauerstoffinsufflation nur in 1 Falle nicht. Sechsmal wurden die Tumoren präoperativ seiten- und lagegerecht lokalisiert. Nur einmal war eine genaue Beurteilung nicht möglich, bei der Operation stellte es sich heraus, daß ein Phäochromocytom des Zuckerkanal'schen Organs vorlag. Achtmal zeigte das EKG deutliche pathologische Veränderungen, meist Anzeichen für eine Linkshypertrophie. Der Grundumsatz war in 3 Fällen stärker als 20 % erhöht, zweimal wurde eine verminderte Glucosetoleranz festgestellt. Bei einem erst 12-jährigen Mädchen wurde an beiden Augen ein ausgeprägter Fundus hypertonicus beobachtet, eine 21-jährige Patientin litt unter einer Retinopathia angiospastica beiderseits.

2. Operationsvorbereitung, operatives Vorgehen und postoperative Behandlung

War die Diagnose Phäochromocytom einmal gestellt, so wurde mit der Operationsvorbereitung begonnen. Es ging darum, bis zum Zeitpunkt der Operation die schweren paroxysmalen Hochdruckkrisen nach Möglichkeit zu verhindern oder doch abzuschwächen und zu verkürzen. Das gelang bei Patienten mit einer gemäßigten Hypertonie, also etwa bei durchschnittlichen systolischen Werten bis 160 - 170 mm Hg, durch absolute Ruhe und mildes Sedieren mit Barbituraten. Lagen die Durchschnittswerte jedoch wesentlich höher, so mußten adrenolytische Substanzen wie Benzodioxan, Regitin die sedierende Therapie ergänzen.

Von den in den einzelnen Krankenhäusern unterschiedlichen Operationsmethoden wurden in der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen besonders zwei angewandt. War die Lokalisation des Tumors einwandfrei geklärt, so wurde bis zum Jahre 1961 in 3 Fällen der Zugangsweg von der Seite her gewählt. Dieses Vorgehen barg den Vorteil in sich, daß es weniger radikal als die zweite Methode war. Es empfahl sich also besonders für solche Patienten, deren Allgemeinzustand und extrem hohe Blutdruckwerte schwere intraoperative Komplikationen befürchten ließen. Nach 1961 jedoch wurde in jedem Falle der abdominelle transperitoneale Zugangsweg gewählt, weil damit eine Revision beider Nebennieren und des gesamten paraaortalen Raumes möglich war. Nach Sack (30) und Gurtzig (13) kommen die Tumoren ja in 10 % der Fälle bilateral vor, bei weiteren 10 % liegen sie extraadrenal, besonders im Bereich der Bauchaorta und des Zuckerkandl'schen Organs. Mit einem großen queren Oberbauchschnitt wurden nach der von Carey und Ellison (2) beschriebenen Methode beide Rectusmuskeln durchtrennt und das Peritoneum eröffnet. Nach der Eröffnung auch des Retroperitoneums wurde eine Nebenniere teils stumpf, teils präparatorisch dargestellt. Während der gesamten Operation wurde der Blutdruck ständig kontrolliert, da Manipulationen am Tumor nach Durant (6) und anderen Autoren durchaus ernste Hochdruckkrisen herbeiführen können. Diesen wurde, soweit sie auftraten, sofort durch ausreichende Gaben von

Antihypertonika wie Presinol, Regitin begegnet. Fand sich nun ein Tumor an der zuerst freigelegten Nebenniere, so wurden die vom Tumor wegführenden Venen unterbunden und dieser in toto exstirpiert. Der Blutdruck sank dann oft auf normale Werte ab. Nicht selten kam es jedoch auch zu einer überschießenden Reaktion, der RR sank dann auf Werte unter 100 mm. Hg und mußte durch ausreichende Arterienolgaben stabilisiert werden. Im weiteren Verlauf der Operation wurde die andere Nebenniere freigelegt und makroskopisch auf das Vorhandensein eines Tumors untersucht. Fand sich auch dort eine Geschwulst, so wurde sie entfernt, wobei allerdings ein Teil des gesunden Nebennierenrindengewebes erhalten blieb, damit eine sonst notwendige lebenslange Corticoids substitution vermieden werden konnte. Darauf wurde der gesamte paraaortale Raum ausgetastet und auf das Vorliegen von weiteren chromaffinen Tumoren untersucht. Wenn kein weiterer palpatorisch gefunden werden konnte, so wurde die Wunde schichtweise verschlossen. Bestand während der Operation die Notwendigkeit, die Herztätigkeit zu unterstützen, so wurde Strophantin, Effortil oder Segontin verabreicht. Größere Blutverluste wurden durch Bluttransfusionen oder Plasmaexpander ausgeglichen. Zur Infektionsprophylaxe wurde meist Penicillin oder Supracillin in hoher Dosierung verwandt.

Nach der Beendigung der Operation wurden die Patienten auf die Wachstation verlegt und besonders Blutdruck und Elektrolythaushalt einer genauen Kontrolle unterworfen. Schwankte der Blutdruck stark, so wurde versucht, ihn medikamentös zu stabilisieren; fehlende Elektrolyte wurden ersetzt. Im Bedarfsfall wurde die Herztätigkeit mit Digimerck, Digoxin oder Strophantin unterstützt. Sehr unruhige und ängstliche Patienten wurden mit Barbituraten sediert. Da bei der Operation auch Nebennierenrindengewebe entfernt wurde, erhielten sie in den ersten Tagen nach der Operation Corticoide, z.B. als Soludecortin H in absteigender Dosierung von 100 - 25 mg pro Tag. Das erhaltene Nebennierenrindengewebe wurde mit der täglichen Gabe von 20 IE ACTH zu verstärkter Corticoidproduktion stimuliert. Bei unkompliziertem Heilverlauf wurden die Patienten sehr bald aus dem Wachsaal verlegt und bis zur endgültigen Wundheilung auf den Stationen behandelt.

5. Eigene Operationsergebnisse

Tabelle IV

Pat. Nr.	Op. Methode	Höchster RR i.Op.	RR stabili- siert um	Tumor- lokalis.	Tumor- größe	Hist. Diagn.	Verlauf un- mittelbar postoperativ
1	LS ^{+)re}	190/110	120/80	rechts	klein- apfelgr.	Ph	Paranephrit. Abszess
2	LS re	260/140		rechts	50 g	Ph	Exitus
3	LS re	220/140	110/60	rechts	14,3 g	Ph	komplika- tions- los
4	QOS ⁺⁺⁾	250/160	130/80	Zucker- kandl. Organ	67 g	Ph	"
5	QOS	220/110	130/100	rechts	44 g	Ph	"
6	QOS	300/160	140/90	links Nebentu.	faustgr. 7 g	Ph Ph	"
7	QOS	220/130	120/80	links	faustgr.	Ph	"
8	QOS	220/140	120/80	links	faustgr.	Ph	"
9	QOS	180/120	100/65	1.Tu.li 2.Tu.re 3.Tu.re	Ø 4 cm Ø 3 cm Ø 1,5cm	Ph Ph Ph	"
10	QOS	200/140		links	hühner- eigroß	Ph	Exitus

+) LS = Lumbalschnitt

++) QOS = Großer querer Oberbauchschnitt

Tabelle IV gibt einen Überblick über die Blutdruckverhältnisse während und unmittelbar nach der Operation, die Größe der Tumoren und den klinischen Verlauf unmittelbar danach. Während der Operation war der Blutdruck jedesmal stärkeren Schwankungen ausgesetzt, nach der Unterbindung der vom Tumor abführenden Venen sank er jedesmal sowohl systolisch als auch diastolisch erheblich ab und stabilisierte sich unterschiedlich bald nach dem Operationsende. Durchschnittlich sank der Blutdruck systolisch um 95 mm Hg und diastolisch um 50 mm Hg. Dreimal wurden die Tumoren einseitig durch einen hohen Lumbalschnitt angegangen, siebenmal wurde der thorakoabdominelle Zugangsweg gewählt. In 8 Fällen

handelte es sich um einm isoliert auftretenden Tumor, dreimal war die rechte, viermal die linke Nebenniere und einmal das Zuckerkandl'sche Organ betroffen. Zweimal fanden sich hormon-aktive Nebenknoten, 1 Phäochromocytom lag bilateral vor. Histologisch wurde die Diagnose in jedem Fall bestätigt.

2 Patienten starben kurz nach der Operation. Patient Nr. 2, 57 Jahre alt, litt bereits seit 14 Jahren unter der typischen Phäochromocytom-Symptomatik mit Hochdruckparoxysmen. Er war es auch, bei dem die Anfälle in der letzten Zeit bis zu fünfmal pro Stunde auftraten. Vor der Exstirpation des Tumors kam es zu einer gefährlichen Blutdruckkrise, danach zu einem plötzlichen Abfall auf 80/60 mm Hg. Selbst stärkste Arterienoldosen beeinflussten den Blutdruck nur für kurze Zeit. Daher wurde wegen Verdachts auf eine innere Blutung eine Wundrevision vorgenommen, es wurde jedoch keine Nachblutung gefunden. Unter den Zeichen eines akuten Herz-Kreislaufversagens kam der Patient ad exitum. Die Obduktion ergab als Hauptbefunde eine hochgradige Herzhypertrophie mit hypoxämischer Muskelverfettung, eine allgemeine Arteriosklerose, besonders auch der Coronararterien, Stauungslunge und Stauungsleber. Todesursache war ein hypoxämisches Herzversagen. Die zweite Patientin, Nr. 10, die kurz nach der Operation verstarb, war erst 12 Jahre alt. Bei ihr wurden RR-Werte bis zu 260/200 mm Hg gemessen, die auf orale Regitingaben nicht ansprachen, es wurde Sembrina verwandt. Sie litt seit 2 Jahren unter Hochdruckkrisen, im Intervall dazwischen wurden stets stark erhöhte Werte festgestellt. Röntgenbild und EKG wiesen auf eine Linkshypertrophie des Herzens hin. Nach der Exstirpation des Tumors sank der Blutdruck zunächst auf 140 mm Hg systolisch ab. Nach 5 Minuten war der Aortenpuls jedoch plötzlich nicht mehr zu tasten und der Kreislauf reagierte nicht auf Bluttransfusionen und stärkste Arterienolgaben. Daraufhin wurde eine intrathoracale Herzmassage durchgeführt und 10 ml Calcium intracardial injiziert. Der Blutdruck stieg nun wieder unter dauernder Arterienolapplikation auf Werte von 150/100 mm Hg an, Thorax und Bauch wurden schichtweise geschlossen. Trotz sorgfältigster Beobachtung kam es am 1. Tag nach der

Operation jedoch insgesamt viermal zum Herzstillstand. Dreimal konnte die Situation durch extrathorakale Herzmassage und Defibrillieren beherrscht werden, beim vierten Mal kam es jedoch 36 Stunden nach der Operation ad exitum. Die Obduktion ergab eine Hypertrophie des linken Herzens, eine fortgeschrittene Coronarsklerose, Lungenödem und Schockniere. Todesursache war ein hypoxämisches Herzversagen im irreversiblen Schock.

Eine weitere Patientin, Nr. 1 dieser Serie, überstand die Operation zwar in gutem Zustand, der RR blieb mit Werten um 120/80 mm Hg stabil, doch bildete sich im weiteren Verlauf ein paranephritischer Abszess aus. Die Wunde heilte nur bis auf einen markstückgroßen nässenden Bezirk ab. Daraufhin wurde eine Stichinzision vorgenommen, dabei entleerte sich massenhaft stinkender Eiter. Nach 2 Monaten war die Wunde schließlich völlig geheilt, die Patientin konnte entlassen werden. 2 Jahre später jedoch kam sie erneut zur stationären Aufnahme. Hochdruckkrisen waren seit der Operation nicht mehr aufgetreten, auch waren Kopfschmerzen und Beklemmungsgefühl auf der Brust geschwunden. Der paranephritische Abszess war dagegen nicht zur Abheilung gekommen, durch einen Fistelgang entleerte sich blutig-eitriges Sekret. Bei der Fistelrevision trat eine Blutung aus einem größeren Gefäß auf. Zunächst heilte die Wunde recht gut, dann verstarb die Patientin jedoch an einer Lungenembolie. Die Obduktion ergab als Hauptbefunde ein pflaumengroßes Phäochromocytom der linken Nebenniere, eine chronische cirrhotische Lungentuberkulose und ein multizentrisches Alveolarzell-Ca. Todesursache war eine beiderseitige Lungenembolie bei einer großkalibrigen Thrombose der Vena cava inferior. Bei den übrigen 7 Patienten verlief die postoperative Heilphase komplikationslos, sie konnten bald in hausärztliche Behandlung entlassen werden.

4. Der postoperative Verlauf und der klinische Befund zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

Alle überlebenden Patienten konnten in einer Nachuntersuchung erfaßt werden. Dabei bestätigte es sich, daß die Operation in der Tat die beste und erfolgversprechendste Therapie ist.

Tabelle V

Pat. Nr.	Zeitraum seit Op.	RR	Puls	Symptom- freiheit	Erhöhte Leistungs- fähigkeit	Gewichts- zunahme	besondere Anmerk. seit Op.
3	9. Mo.	150/95	92	+	++	+ 5 kg	-
4	67 Mo.	125/80	76	+	++	+ 4,5 kg	2 Schwangerschaften
5	63 Mo.	140/90	67	+	+	+ 9 kg	-
6	33 Mo.	170/100	92	-	+-	+ 2 kg	Hepatitis
7	26 Mo.	140/95	60	+	++	+ 7,5 kg	Pleuritis
8	24 Mo.	125/80	76	+	+	- 3 kg	-
9	13 Mo.	100/65	60	+	+	+ 10 kg	-

Tabelle V verdeutlicht die im ganzen wirklich zufriedenstellenden Ergebnisse. Durchschnittlich war seit der Operation ein Zeitraum von 3 Jahren und 10 Monaten vergangen, im längsten Fall 7 Jahre 9 Monate, im kürzesten 13 Monate. Kein Patient hatte jemals wieder eine RR-Krise durchgemacht und nur in einem Fall war der Blutdruck nicht bis zum Normbereich gefallen. Es handelte sich dabei um den Patienten Nr. 6, der bereits 5 Jahre vor der Operation an den heftigsten Krisen gelitten hatte und bei dem einmal sogar ein systolischer Wert von 300 mm Hg gemessen wurde. Sein Blutdruck schwankte postoperativ um Werte von 160/90 mm Hg und betrug bei der Nachuntersuchung 170/100 mm Hg. Zwar verringerten sich seine Beschwerden, so litt er nicht mehr unter Zittern, Schwitzen und plötzlichem Bleichwerden, doch wurde er nicht völlig symptomfrei. Die Anamnese ergab, daß er nach dem morgendlichen Aufstehen für längere Zeit schwindelig sei, auch habe er schon bei leichter Belastung pectanginöse Beschwerden und seine Leistungsfähigkeit habe sich nur geringfügig gesteigert.

Die klinische Untersuchung ergab jedoch kein Anzeichen für ein Tumorrezidiv. Alle übrigen Patienten waren bei der Nachuntersuchung symptomlos und konnten eine erfreuliche Leistungssteigerung feststellen. Besonders erfreulich war der postoperative Verlauf bei Patientin Nr. 4. 4 Monate vor der Operation hatte sie einen Schlaganfall mit einer vollständigen linksseitigen Hemiplegie erlitten. Postoperativ stabilisierte sich der Blutdruck auf Werte um 130/80 mm Hg. Symptome von seiten des Phäochromocytoms traten nicht mehr auf und die Hemiplegie konnte durch therapeutische Maßnahmen weitgehend gebessert werden. Seit der 5 1/2 Jahre zurückliegenden Operation gebar sie zwei gesunde Kinder.

II. Das Cushing-Syndrom

A. Pathogenese

Die Tätigkeit der Nebennierenrinde wird nach Weissbocker (40) durch ein kompliziertes endokrines System beeinflusst. Danach sind neurosekretorische Beziehungen der Kerne des Hypothalamus zum Hypophysenvorderlappen ziemlich gesichert. Aus einem Kernareal konnte eine Substanz isoliert werden, die als Corticotropin-releasing-factor bezeichnet wird und die Funktion des Hypophysenvorderlappens beeinflusst. Dessen basophile Zellen ihrerseits produzieren das adrenocorticotrop Hormon (ACTH). Dieses Hormon stimuliert die Zona fasciculata und -reticularis der Nebennierenrinde im Sinne einer gesteigerten Sekretion des biologisch inaktiven Zwischenproduktes Δ^5 Pregnenolon. Aus diesem synthetisieren beide Zonen durch spezifische Enzyme die jeweiligen Steroidhormone. Zwischen dem Gehalt des Blutes an Rindenhormonen und der ACTH-Produktion bestehen enge regulatorische Beziehungen. Ein Anstieg der Rindenhormone hemmt die ACTH-Produktion, Absinken unter die Norm führt zu einer gesteigerten Sekretion von ACTH ins Blut.

Im Jahre 1932 beschrieb Harvey Cushing (3) das nach ihm benannte Krankheitsbild. Als primäre Ursache dafür gab er hormonaktive Tumoren der basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens an, Adenome oder auch Carzinome, die über ACTH zu einer verstärkten Produktion der Glucocorticoide in der Nebennierenrinde führen sollten. Der heutigen Auffassung entsprechend ist die primärhypophysäre Genese der Cushing'schen Krankheit jedoch wohl am seltensten. Nach Herrera (17) kann das Cushing-Syndrom sowohl endogen als auch exogen bedingt sein. Endogene Ursachen liegen in der Überfunktion des Hypothalamus, der Hypophyse oder, weitaus am häufigsten, der Nebennierenrinde. Exogen kann eine Therapie mit hohen ACTH- oder Glucocorticoiddosen über längere Zeit zu einem sogenannten medizinalen Cushing-Syndrom führen. Zur Unterscheidung zwischen einer primären und einer sekundären, also hypophysär bedingten Nebennierenrinden-Hyperplasie dient der Cortisontest nach Wilkins (42). 3 - 5 Tage lang werden 100 mg/die Cortison

verabreicht. Bei einer primären Überfunktion der Nebennierenrinde kommt es nach dieser Dosierung nicht zu einer Änderung der Steroidausscheidung, die ein Gradmesser für den Steroidspiegel im Blut ist. Ist die erhöhte Nebennierenrindentätigkeit jedoch auf eines der seltenen basophilen Adenome des Hypophysenvorderlappens zurückzuführen, so nimmt die vorher erhöhte Steroidausscheidung signifikant ab, da Cortison reflektorisch eine Hemmwirkung auf die ACTH-Produktion entfaltet.

D. Symptome

Das voll ausgeprägte Bild der Erkrankung ist nach Schulz (33) außerordentlich eindrucksvoll und unverkennbar. Stammfettsucht mit relativ schlanken Extremitäten, ein gerötetes Vollmondgesicht, oft mit einer gleichzeitigen Akne vulgaris, ein als Büffelhöcker bezeichneter Specknacke und breite, blau-rote Striae rubrae an Unterbauch, Hüfte und Gesäß kennzeichnen die äußere Erscheinung. Als Zeichen einer gleichzeitig vermehrten Androgenbildung sind bei Frauen mitunter leichter Bartwuchs, Stirnglatze, viriler Behaarungstyp und eine mäßige Clitorishypertrophie auffällig. Etwa 80 % der Patienten mit Cushing-Syndrom haben eine Hypertonie. Im EKG finden sich häufig Anzeichen für eine Linksinsuffizienz, röntgenologisch zeigt sich eine Herzverbreiterung.

Die von der Zona fasciculata der Nebennierenrinde gebildeten Glucocorticoide, Cortison und Hydrocortison (Cortisol), haben vielseitige Funktionen im Organismus zu erfüllen. Nach Kuschinsky (24) hemmen sie die Glucoseverwertung der peripheren Gewebe und erhöhen die Gluconeogenese aus Aminosäuren in der Leber. Dadurch kommt es zu einer Hyperglycämie und in etwa 25 % der Fälle zu einer Glucosurie. Eine Zuckerbelastung nach Staub-Traugott ergibt bei 70 % eine diabetische Blutzuckerkurve. Durch die verstärkte Gluconeogenese kommt es zu einem verminderten Aufbau von Eiweiß und in der Bilanz zu einer Verminderung des Eiweißbestandes des Körpers, also zu einer eiweißkatabolen Wirkung. Morphologischen Ausdruck findet die katabole Stoffwechsellage besonders im Schwund eiweißreicher Körpersubstanz wie Knochenmatrix, Muskulatur und lymphatisches Gewebe. Beim Cushing-Syndrom findet sich

also häufig eine Osteoporose, besonders der Wirbelsäule. Oft kommt es zur sogenannten Fischwirbelbildung, die Wirbelkörper sind besonders an der Vorderkante verschmälert und können eine Kyphose verursachen. Gelegentlich kommen sogar Spontanfrakturen einzelner Knochen vor.

Nach Selye (34) haben die Glucocorticoide die Fähigkeit, die allgemeine Resistenz gegen Stress zu erhöhen, die Tätigkeit des lymphatischen Systems und damit Entzündungen zu hemmen. Es kommt zu einer Lymphopenie und Verkleinerung der Lymphknoten, sämtliche entzündlichen und hyperergischen Reaktionen des Körpers werden gehemmt und dadurch die zelluläre Infektabwehr herabgesetzt. Ebenso sinkt bei einem erhöhten Cortisonspiegel im Blut die Zahl der eosinophilen Leukocyten charakteristisch ab. Darauf beruht der Thorn-Test: Injiziert man 50 IE ACTH, so erfolgt über eine gesteigerte Glucocorticoidsekretion der Nebennierenrinde ein Abfall der Eosinophilen um mehr als 50 % bei normaler Nebennierentätigkeit. Die neutrophilen Leukocyten und die Erythrocyten dagegen werden, offenbar infolge einer Knochenmarkstimulierung, vermehrt gebildet. Die Glucocorticoide haben nach Weissbecker (40), ebenso wie die Mineralocorticoide, wenn auch in wesentlich geringerem Ausmaß, einen Einfluß auf den Mineralhaushalt. So kommt es in schweren Fällen des Cushing-Syndroms zu einer Hypokaliämie, Hyperchlorämie, Alkalose und eventuell Hypernatriämie (33).

Subjektiv klagen die Patienten über eine plötzliche starke Gewichtszunahme, Rücken- und Muskelschmerzen und Frauen über eine Virilisierung der Behaarung. Amenorrhoe oder Nachlassen von Libido und Potenz, Müdigkeit und Schwäche der Muskulatur sind weitere häufig geklagte Erscheinungen. Nach Starr (37) sind bei vielen Patienten auch psychische Veränderungen zu bemerken. 35 % werden antriebs schwach, stumpf, vernachlässigen sich und brüten dumpf vor sich hin. Etwa 25 % entwickeln eine echte Psychose, tragen sich mit Selbstmordgedanken oder führen tatsächlich einen Suicidversuch aus. Nur etwa 2 % sind euphorisch und täuschen sich selbst über den ernsten Charakter ihrer Erkrankung hinweg.

C. Diagnose

Die Diagnose ergibt sich einmal aus dem gemeinsamen Auftreten der oben geschilderten Symptome. Hierzu sei angemerkt, daß nach Diesberg (5) grundsätzlich jedes einzelne Symptom fehlen kann, ohne daß bei entsprechender Ausprägung der übrigen Symptome die Diagnose Cushing-Syndrom in Frage gestellt wäre. Ein wichtiger Hinweis kann durch röntgenologische Untersuchungen gegeben werden. In manchen Fällen gelingt der Nachweis einer Nebennierenvergrößerung mit einer retroperitonealen Sauerstoffinsufflation. In den seltenen Fällen, in denen die Erkrankung nach Cushing (3) auf ein basophiles Hypophysenvorderlappen-Adenom zurückzuführen ist, zeigt das Röntgenbild eine Verbreiterung der Sella turcica. Ist diese Sellaverbreiterung besonders stark ausgeprägt, so können durch eine Quetschung des Nervus opticus Gesichtsfeldausfälle entstehen.

Einen sicheren diagnostischen Hinweis ergibt die Bestimmung der von der Nebennierenrinde gebildeten Hormone im Harn. Nur ein sehr geringer Teil dieser Hormone wird unverändert ausgeschieden, der weitaus größere Teil in Form von Metaboliten. Nach Schulz (33) und Landau (26) begnügt man sich im allgemeinen mit der Bestimmung der beiden wichtigsten Gruppen. Es sind dies:

1. Die 17-Hydroxycorticoide (17-OHCS), die auch als ketogene Steroide oder Gesamtcorticoide bezeichnet werden.
2. Die 17-Ketosteroide (17-KS).

Für die 17-OHCS ergeben sich Normalwerte von 7 - 15 mg im 24-Stundenharn, sie sind beim Cushing-Syndrom charakteristischerweise deutlich bis stark erhöht. Die 17-KS entstammen nach Froesch (10) nur zu etwa 2/3 den Corticosteroiden und besonders den Androgenen der Nebennierenrinde, etwa 1/3 stammt aus dem Abbau des Hoden-Androgens Testosteron. Nach Zimmermann (44) ist die Normalausscheidung der 17-KS dementsprechend bei Männern (7 - 27 mg/die) im Durchschnitt höher als bei Frauen (5 - 18 mg/die). Beim Cushing-Syndrom sind sie weniger konstant erhöht als die 17-OHCS. Neben den Untersuchungen des unbeeinflussten Hormonhaushaltes sind beim Cushing-Syndrom Funktionsprüfungen mit Hormonanalysen unter ACTH- bzw. Cortisonzufuhr aufschlußreich.

Entsprechend dem Rückkoppelungsprinzip des Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Systems bewirkt eine Gabe von 25 I.E. ACTH nach Schäfer (32), Hegglin (15) beim Cushing-Patienten mit Nebennierenrinden-Hyperplasie einen überschießenden Anstieg der 17-OHCS-Ausscheidung und einen geringeren der 17-KS-Ausscheidung. Bei einer Nebennierenrinden-Tumorgenese des Cushing-Syndroms ist das nicht der Fall. Umgekehrt beobachtet man bei einer Verabreichung von 2 mg Dexamethason alle 6 Stunden über 2 Tage hinweg einen starken Abfall der 17-OHCS- und 17-KS-Ausscheidung. Dexamethason ist ein synthetisches Corticoid, das nach Kuschinsky (24) 25-mal wirksamer ist als das vom Körper gebildete Cortisol. Mit Metopiron, einem neuen Pharmakon zur Blockade der Corticoidsynthese, wird nach Weissbecker (41) und Kleinfelder (20) die Glucocorticosteroidproduktion auf der Vorstufe der sogenannten Substanz S. gehemmt. Dadurch wird die Funktionstüchtigkeit des Hypophysenvorderlappens nicht beeinträchtigt, ACTH wird vermehrt gebildet und damit die Biosynthese der Steroide in der Nebennierenrinde angeregt. Das führt wegen der durch Metopiron verursachten Fermentblockierung zu einer Anhäufung der Substanz S. Diese wird durch eine starke Vermehrung der 17-OHCS nachgewiesen. Beim Gesunden und beim Cushing-Patienten mit einer Nebennierenrinden-Hyperplasie führt eine Dosierung von 250 mg Metopiron alle 2 Stunden zu einem Anstieg der 17 OHCS im Harn. Bei autonomen Nebennierenrindentumoren jedoch erfolgt meistens kein oder höchstens ein geringfügiger Anstieg der 17-OHCS-Ausscheidung.

D. Therapie

Das Grundprinzip jeder Therapie eines Cushing-Syndroms besteht darin, die pathologisch vermehrte Corticoidproduktion auf ein möglichst normales Maß zu reduzieren. Entgegen der Ansicht Harvey Cushings (3), der die Erkrankung auf einen hypophysären Basophilismus zurückführte und daher als Mittel der Wahl die Hypophysektomie vorschlug, ist nach heutiger Auffassung die Indikation dazu nur in sehr seltenen Fällen gegeben. Labhart (25) empfiehlt die Hypophysektomie nur bei nachweisbaren Hypophysenvorderlappen-Tumoren, Tönnis (38) sogar nur dann, wenn neurologische Symptome, besonders Gesichtsfeldausfälle, bestehen. Herrera (17) weist in

leichten Fällen ohne schwere Komplikationen auf die Möglichkeit einer Hypophysenbestrahlung mit etwa 3.000 r hin. Er erzielte an eigenem Krankengut in 13 leichten Fällen jedoch nur 2 Heilungen für die Dauer. Labhart (25) beurteilt die Wahrscheinlichkeit eines Erfolges nur mit 10 - 15 % und weist auf die große Rezidivhäufigkeit hin. Handelt es sich um einen praeoperativ eindeutig diagnostizierten Nebennierenrinden-Tumor (Adenom oder nicht metastasiertes Carzinom), so empfehlen Herrera (17), Labhart (25) und Dettmar (4) die einseitige totale Adrenalektomie. Wenn die Krankheit durch eine bilaterale Nebennierenrinden-Hyperplasie verursacht wird, so müssen die betroffenen Patienten einer doppel-seitigen subtotalen oder totalen Nebennierenexstirpation unterzogen werden. Beide Methoden finden in der Literatur ihre Fürsprecher: Dettmar empfiehlt die subtotale beidseitige Adrenalektomie bis auf jeweils 10 % des Nebennierenrindengewebes und führt eine totale Operation erst durch, wenn sich ein Rezidiv gebildet hat. Labhart dagegen bevorzugt wie Herrera und Weissbecker (41) eine bilaterale totale Adrenalektomie, wobei der künstlich erzeugte Addisonismus durch eine lebenslange Corticoids substitution behandelt werden muß. Nach Zuckschwerdt (45) kann eine präzise Antwort auf die Frage, welches Verfahren der Nebennierenausschaltung größere Vorteile hat, nicht gegeben werden. Er verglich die Ergebnisse der subtotalen und der totalen Operationsmethode miteinander. Beide Methoden weisen eine Reihe von Vor- und Nachteilen auf, die sie etwa als gleichwertig erscheinen lassen. Bei der bilateralen subtotalen Adrenalektomie traten zu 13 % der Fälle Rezidive auf, während sich bei der zweiseitigen totalen Nebennierenexstirpation bei 16 % der Patienten Hypophysentumoren ausbildeten. Beide Komplikationen werden von ihm in gleicher Weise als ernst beurteilt.

Der Wunsch nach einer medikamentösen Senkung der Nebennierenrinden-Sekretion hat zur Synthese adrenostatistischer Substanzen wie DDD und Amphenon geführt. Diese Versuche stehen nach Weissbecker (41) noch im Anfangsstadium und haben die Notwendigkeit einer Adrenalektomie noch nicht beseitigt. Sie haben jedoch für die Zukunft die Möglichkeit einer konservativen Therapie erkennen lassen.

E. Eigene Beobachtungen

In der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen wurden in den Jahren 1959 - 1968 insgesamt 8 Patienten mit einem Cushing-Syndrom adrenaletomiert. 6 Patienten waren weiblichen, die restlichen 2 männlichen Geschlechts. Zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme betrug das Durchschnittsalter 33 $\frac{2}{3}$ Jahre, der älteste Patient war 45 Jahre, die jüngste 20 Jahre alt.

1. Praeoperativer Verlauf

Eine familiäre Häufung des Cushing-Syndroms konnte in keinem Falle nachgewiesen werden. Dennoch war die Erhebung der Familienanamnese insofern aufschlußreich, als gewisse artverwandte Erkrankungen nicht selten angegeben wurden. Immerhin bei 5 Patienten von 8 insgesamt traten in der näheren Verwandtschaft eine oder mehrere der im folgenden aufgeführten Krankheiten auf:

Adipositas

Hypertonie

Diabetes mellitus

Osteoporose

Virilismus

Aus Tabelle VI ist das unterschiedlich konstante Auftreten der einzelnen Symptome bei den Patienten ersichtlich. In jedem Falle war das Aussehen charakteristisch. Regelmäßig fanden sich die Symptome Vollmondgesicht, Büffelnacken und eine entsprechend dem Somatogramm mehr oder weniger ausgeprägte Stammfettsucht. Striae rubrae am Abdomen, der Brust und den Oberschenkeln fanden sich 6 mal. 4 Patienten, darunter die beiden männlichen, hatten eine Stirnglatze, 4 weibliche zeigten einen ausgesprochenen Hirsutismus mit Bartwuchs, der eine mehrmalige Rasur pro Woche nötig machte, und abnorm starker Behaarung von Abdomen und Extremitäten. 4 Patienten klagten über eine zunehmende Schwäche der Muskulatur und eine damit verbundene Abnahme ihrer Leistungsfähigkeit, 2 hatten häufig starke Kopfschmerzen. Störungen im Sexualbereich traten mit einer Ausnahme regelmäßig auf. Häufigster Befund bei den Frauen war eine Hypo- bzw. Amenorrhoe bei

Tabelle VI

Pat. Nr.	Geschlecht Alter (J.)	Sonatio- graun	Stmpt. seit	Vollmond- Gesicht	Stiffel- radie.	Stamm- fettes.	Striae rubrae	Stirn- glauco	Insel- schw. c.	che	Stoffw. z. in Sonatio- gewicht	Stoffw. in Sonatio- gewicht
11	♂ 45	165 cm 120 kg	4 J.	+	+	+	+	+	+	normal	normal	-
12	♀ 44	162 cm 97 kg	10 J.	+	+	+	+	-	-	depressiv	depressiv	+
13	♀ 21	172 cm 75 kg	1 1/2 J.	+	+	+	+	-	+	normal	normal	+
14	♀ 20	162 cm 71 kg	5 J.	+	+	+	+	-	+	normal	normal	-
15	♀ 21	157 cm 74 kg	1 1/2 J.	+	+	+	+	-	-	depressiv	depressiv	+
16	♂ 30	162 cm 116 kg	21 J.	+	+	+	-	+	-	normal	normal	-
17	♀ 43	167 cm 98 kg	10 J.	+	+	+	-	+	+	normal	normal	+
18	♀ 40	160 cm 75 kg	4 J.	+	+	+	+	+	-	depressiv	depressiv	+

Tabelle VII

Pat. Nr.	RR (mmHg)	GU-Erhö- hung	Diabet. Stoff- wechselg.	Elektrolyte (mmol/l)			17-OH (μ g/die)	17-OH (μ g/die)	Aldosteron (μ g/die)	Gestörte Schilddr.	Trous- schmerz.
				a	Cl	k					
11	170/110	+ 17 %	-	124	87	2,7	24,1	12,0	+ li.	-	-
12	170/105	+ 12 %	+	110	119	4,1	14,2	20,7	+ li.	Fischwirbel	+
13	140/90		-	133	90	4,5	44,6	22,5	-	Fischwirbel Skolose	+
14	165/95	+ 5 %	+	150	109	3,1	19,2	27,1	+ li.	Fischwirbel	+
15	180/130		+	196	102	2,7	42,2	60,5	-	Fischwirbel	+
16	180/100	+ 4 %	-	131	90	3,1	26,2	24,2	+ li.	-	-
17	160/100	- 5 %	-	150	90	3,9	16,2	14,2	-	-	+
18	150/110		+	152	105	2,6	7,4	20,7	-	1. + 4. LWS Gelenk- Rippenfrakt.	+

den Männern Libidoverlust und Gynäkomastie. 3 Patienten waren psychisch eindeutig depressiv eingestellt, sie waren mürrisch und kaum an ihrer Umwelt interessiert.

Die Dauer der Erkrankung vom Zeitpunkt des Auftretens der ersten Symptome bis zur Klinikaufnahme betrug im Durchschnitt etwa 6 1/2 Jahre. Allerdings lag hier eine ausgesprochene Schwankungsbreite vor. Patient Nr. 16 hatte die ersten Symptome - Hypertonie und zunehmende Adipositas - schon vor 21 Jahren an sich beobachtet, Patientin Nr. 13 war bis 4 Monate vor der Operation völlig gesund und erst dann traten schlagartig die ersten Symptome - Fettsucht und Ausbleiben der Menses - auf.

Tabelle VII gibt eine Übersicht über die Befunde, die sich aus den Röntgen- und Laboratoriumsuntersuchungen ergaben. Der Blutdruck war bei allen Patienten signifikant erhöht. Labhart (25) fand eine Hypertonie bei 84 %, Jores (19) bei 85 % seines Krankengutes. 5 mal wurden Grundumsatzbestimmungen durchgeführt. 4 mal fanden sich teilweise nur leicht erhöhte Werte, einmal war der Grundumsatz um 5 % erniedrigt. Bei der Hälfte der Patienten war eine diabetische Stoffwechsellage nachzuweisen. Im Vergleich dazu fand Labhart bei 44,5 % eine verminderte Glucosetoleranz, Jores dagegen nur bei 15 %. Nur selten erwies sich der Mineralstoffwechsel als gestört. Die nach Labhart häufige Erhöhung des Natrium-Spiegels fand sich nur in einem Falle, der Kalium-Spiegel lag 2 mal geringfügig unterhalb der Norm. Die 17-KS-Ausscheidung war bei 5 Patienten zum Teil sogar erheblich erhöht, noch häufiger, nämlich nur mit 2 Ausnahmen, fand sich eine Erhöhung der 17-OHCS-Ausscheidung. In 6 Fällen war der 17-OHCS-Wert stärker erhöht als der 17-KS-Wert, nur 2 mal war es umgekehrt. Funktions-tests der Nebennierenrinde unter ACTH- oder andererseits unter Dexamethasonzufuhr wurden nicht bei jedem Patienten durchgeführt und ergaben auch nicht immer einen charakteristischen Befund.

Alle Patienten wurden röntgenologisch untersucht. Während das i.v.-Pyelogramm keinmal einen Hinweis auf das Vorliegen eines Tumors bzw. einer Hyperplasie der Nebennierenrinde ergab, gelang ein solcher Nachweis mit dem Retropneumoperitoneum immerhin in der Hälfte der Fälle. Die Schädelseitenaufnahme zeigte einmal eine

geringe Sellaverbreiterung, die jedoch nicht als Ausdruck einer pathologischen Hypophysenvergrößerung angesehen wurde. 5 Patienten hatten eine Osteoporose, besonders im Bereich der Wirbelsäule, mit Fischwirbelbildung und Schmerzen im Kreuz. Bei Patientin Nr. 18 waren der 1. und 4. Lendenwirbelkörper völlig zusammengebrochen, es bestanden multiple Rippenfrakturen ohne vorausgegangenes Trauma und am Beckengürtel fanden sich Looser'sche Umbauzonen. In 2 Fällen wurde bei einer Thoraxübersicht eine Herzverbreiterung festgestellt, und im EKG fanden sich Anzeichen für eine Linksinsuffizienz.

2. Operationsvorbereitung, -methode und postoperative Behandlung

Im wesentlichen wurden die Patienten dem bei der Besprechung des Phäochromocytoms auf Seite 15 geschilderten Behandlungsschema unterworfen. Die Operationsvorbereitung war insofern unkomplizierter, als schwere paroxysmale Hochdruckkrisen nicht zu befürchten waren und sich eine Vorbehandlung mit adrenolytischen Substanzen dementsprechend erübrigte.

Im Falle der Patientin Nr. 18 wurde eine Hypophysenbestrahlung mit 4.500 r durchgeführt, die jedoch keine Besserung des Krankheitsbildes erbrachte und daher eine Operation nicht unnötig werden ließ. Die Operation selbst wurde genau nach den beschriebenen Methoden durchgeführt, nur war eine Revision des para-aortalen Raumes unnötig, da sich das nicht cerebral bedingte Cushing-Syndrom im Gegensatz zum Phäochromocytom nur an den Nebennieren manifestiert. In keinem Falle traten während der Operation so extreme Blutdruckschwankungen wie bei den Phäochromocytom-Patienten auf. Die bereits praeoperativ begonnene Corticoids substitution wurde postoperativ mit absteigenden Dosen fortgeführt, bis sich Blutdruck, 17-OHCS- und 17-KS-Ausscheidung und Elektrolythaushalt normalisiert hatten. Solange wurde mit Präparaten wie DOCA, Prednisolon, Solu-Decortin H und Hydrocortison behandelt. Auf eine lebenslängliche Substitution mit Corticoiden konnte verzichtet werden, da routinemäßig subtotal adrenalectomiert wurde.

3. Eigene Operationsergebnisse

Tabelle VIII

Pat.Nr.	Op.-Methode	Hist.Diagnose	RR postop.	Verlauf postop.
11	LS ⁺) einzeit.	NNR-Hyperplasie	140/90	komplikationslos
12	LS einzeit.	NNR-Hyperplasie	135/85	komplikationslos
13	QOS ⁺⁺)	Rindenadenom li Hyperplasie re	125/80	komplikationslos
14	QOS	Rindenadenom li Hypoplasie re	schwankt	Exitus nach 70 Tagen
15	QOS	Rindenadenom re Hyperplasie li	130/80	komplikationslos
16	QOS	NNR-Hyperplasie	140/100	komplikationslos
17	QOS	NNR-Hyperplasie	130/70	verzög.Heilverl.
18	LS zweizeit.	NNR-Hyperplasie	120/85	verzög.Heilverl.

+) LS = Lumbalschnitt

++) QOS = Großer querer Oberbauchschnitt

Tabelle VIII gibt Aufschluß über die Art der angewandten Operationsmethode, die histologische Diagnose und den postoperativen Heilverlauf. Es wurde in jedem Falle so vorgegangen, daß die eine Nebenniere total, die andere zu ca. 80 % exstirpiert wurde. In 5 Fällen wurde der abdominelle transperitoneale Zugangsweg gewählt, 3 mal wurde in Bauchlage operiert, davon 2 mal beide Nebennieren in einer Sitzung, einmal zweizeitig mit einem Intervall von 5 Tagen zwischen beiden Operationen. Histologisch handelte es sich bei 5 Patienten um eine doppelseitige Nebennierenrinden-Hyperplasie, 3 mal fand sich ein Rindenadenom der einen Nebenniere, welches jedoch nur in einem Falle von einer Hypotrophie der kontralateralen Drüse begleitet wurde. Nach Carey (2) dagegen ist die kontralaterale Nebenniere bei einem durch ein Rindenadenom hervorgerufenen Cushing-Syndrom fast immer atrophisch.

Patientin Nr. 14 verstarb 70 Tage nach der Operation. Bereits unmittelbar postoperativ waren die Kreislaufverhältnisse außerordentlich labil. Mehrmals geriet die Patientin in schwerste Schockzustände, der Blutdruck sank auf systolische Werte um 80 mm Hg, einmal sogar auf 60 mm Hg, der Puls stieg auf extrem hohe Schlagzahlen bis zu 200 pro Minute. Mit hohen Arterienolddosen, Flüssigkeits- und Elektrolytersatz und Verabreichung von Corticoiden konnte die unmittelbare Lebensgefahr zwar abgewandt werden, doch gelang es nicht, den Kreislauf zu stabilisieren. 20 Tage nach der Operation mußte die Patientin wegen eines linksseitigen Pleuraergusses mehrmals punktiert werden, wobei sich insgesamt 1.500 ccm gelbe, serös eitrig-eitrige Flüssigkeit entleerte. Nach einer vorübergehenden Besserung des Allgemeinbefindens entwickelte sich ein retroperitonealer supraarenaler Abszess im ehemaligen Operationsgebiet links. Zu dieser Zeit waren die Cushing-Symptome bereits weitgehend zurückgebildet, und die Patientin hatte viel Gewicht verloren. Bei der Abszesseröffnung entleerten sich 100 ccm Eiter. Postoperativ entwickelte sich bei für diese Stress-Situation wohl zu geringer Corticoidsubstitution das Vollbild eines Morbus Addison, obwohl nur subtotal adrenaletomiert worden war. Dieser Zustand konnte durch hohe Cortisondosen zwar vorübergehend beherrscht werden, doch kam die Patientin schließlich am 70. Tag ad exitum. Da von den Angehörigen eine Obduktion verweigert wurde, konnte die Todesursache nicht exakt bestimmt werden.

Bei den restlichen 7 Patienten stabilisierte sich der Blutdruck in den ersten Tagen nach der Operation auf durchweg normale oder doch nahezu normale Werte. Alle Patienten nahmen in der postoperativen Heilphase deutlich an Gewicht ab, Patient Nr. 11 in 6 Wochen sogar 16 kg. In 5 Fällen war der Heilverlauf völlig komplikationslos, 2 mal infolge von extremer Adipositas und hinzutretender Wundinfektion verzögert. Alle Patienten konnten mit relativ gutem Allgemeinbefinden in hausärztliche Behandlung entlassen werden.

Tabelle IX

lat. ! r.	Zeitraum seit Op.	Blut (mm Hg)	Diagnost. u. therap. verf. u. Diag.	Stoffwechsel	Behandlung	Stadium	sonstige Befunde	lab. Befunde
11	9 J.	140/90	-		- 40 mg	normal	normal	+
12	7 J.	140/85	+	17-OHCS 10,4 mg 17-KS 12,9 mg Dexamethasonv.-	- 12 mg	normal	normal	++
13	5 1/2 J.	135/80	-		+ 10 mg	normal	normal	++
15	4 J.	140/90	-		- 6 mg	normal	normal	+
16	4 J.	145/85	+	17-KS 8,6 mg 17-OHCS -	- 10 mg	normal	normal	++
17	3 J.	220/110	-	17-OHCS 12,2 mg 17-KS 9,5 mg Dexamethasonv.-	- 4 mg	normal	normal	+
18	2 1/2 J.	100/80	-	17-OHCS 5,6 mg 17-KS 3,8 mg Metopirontest -	- 3 mg	normal	normal	normal

4. Postoperativer Verlauf und klinischer Befund zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

Tabelle IX gewährt einen Überblick über die wichtigsten Punkte der Anamnese und den klinischen Befund. Durchschnittlich lag die Operation 5 Jahre zurück, im längsten Fall waren 9 Jahre, im kürzesten 2 Jahre 7 Monate vergangen. Mit einer Ausnahme war der Blutdruck auf normale Werte gesunken. Patientin Nr. 17 dagegen hatte eine ausgesprochene Hypertonie von 220/110 mm Hg. Laborchemische und röntgenologische Untersuchungen gaben jedoch keinen Anhaltspunkt für das Vorliegen eines Rezidivs. Die 17-OHCS-Ausscheidung lag mit 12,2 mg/die, die 17-KS-Ausscheidung mit 9,3 mg/die im Normbereich, der Dexamethasontest ergab keinen signifikanten Abfall der Corticoide. Die retroperitoneale Sauerstoffinsufflation zeigte auf der linken Seite, auf der die Nebenniere nur zu 80 % reseziert worden war, keinen Tumor, und die Schädelseitenaufnahme zeigte keine Sellaverbreiterung. Die weitere Untersuchung ergab, daß es sich um eine renal bedingte Hypertonie handelte, die dementsprechend mit Diät und Antihypertonika behandelt wurde. Patientin Nr. 18 dagegen hatte mit 100/80 mm Hg einen erniedrigten Blutdruck. Die 17-OHCS- und die 17-KS-Ausscheidung waren mit 5,6 mg/die bzw. 3,8 mg/die erniedrigt, es handelte sich um eine Nebennierenrindeninsuffizienz. Diese wurde mit einer Dosis von 40 mg/die Cortison behandelt und die Werte normalisierten sich schnell.

2 Patienten hatten eine diabetische Stoffwechsellage, keimnal zeigten sich erhöhte 17-OHCS- und 17-KS-Werte im 24-Stunden-Sammelurin. Mit Ausnahme der Patientin Nr. 13, die 8 kg seit der Operation zugenommen hatte, hatten alle Patienten an Gewicht verloren, durchschnittlich fast 9 kg. Kein Patient hatte das für das Cushing-Syndrom charakteristische Aussehen völlig verloren, obwohl 4 Patienten eine deutliche Verbesserung an sich beobachteten. In 3 Fällen hatte die übermäßige Behaarung deutlich abgenommen. Die Störungen im Sexualbereich waren bei allen Patienten geschwunden. Die beiden Männer, Patient Nr. 11 und Nr. 16, hatten eine starke Libidozunahme erfahren, die weiblichen Patienten hatten mit einer Ausnahme regelmäßige Menstruationsblutungen von nor-

malen Stärke. Die bei 3 Patienten praeoperativ bestehende psychische Depressivität war einer bejahenden Lebenseinstellung gewichen. 4 Patienten hatten eine starke Besserung von Allgemeinbefinden und Leistungsfähigkeit erfahren, 2 weitere nur eine geringere Verbesserung, und der Zustand von Patientin Nr. 18 war subjektiv unverändert.

IV. Das adrenogenitale Syndrom

A. Pathogenese

Das adrenogenitale Syndrom ist eine Erkrankung, die durch eine übermäßige Produktion von Androgenen in der Nebennierenrinde hervorgerufen wird. Nach Schulz (33) unterscheidet man zwei pathogenetisch völlig verschiedene Formen, das kongenitale und das postnatal erworbene adrenogenitale Syndrom. Die Ursache für die kongenitale Form liegt in einem angeborenen Fermentdefekt, der die Synthese der Corticoide unmöglich macht. Es werden nach Hübner (18) nur noch Vorstufen gebildet, die in eine androgen wirksame Substanz überführt werden. Entsprechend dem Rückkoppelungssystem im Nebennierenrinden-Hypophysenvorderlappen-Hormonhaushalt fallen die Glucocorticoide als Hemmstoff auf die Hypophyse aus. So kommt es zu einer maximalen Steigerung der ACTH-Produktion. Diese führt ihrerseits zu einer meist beidseitigen Nebennierenrinden-Hyperplasie, bewirkt jedoch wiederum wegen des vorliegenden Fermentdefektes nur einen vermehrten Anfall von Androgenen. Folge davon ist eine beim weiblichen Geschlecht schon intrauterin auftretende Vermännlichung, die eine eindeutige Geschlechtsbestimmung unmöglich machen kann. Häufig persistiert der Sinus urogenitalis, die fast immer vorhandene Clitorishypertrophie täuscht einen Penis vor, es kommt zum Bild des Pseudohermaphroditismus femininus. Nicht selten werden weibliche Kinder bei der Geburt für Knaben mit Hypospadie und Kryptorchismus gehalten.

Nach Wilkins (43) besteht die optimale Therapie in diesem Falle in einer Substitution von 25 - 75 mg Cortison pro Tag. Dadurch wird die ACTH-Produktion des Hypophysenvorderlappens eingeschränkt und die 17-KS-Ausscheidung sinkt auf normale Werte ab. Individuell

muß die Cortisondosis nach Weissbecker (40) so gewählt werden, daß die 17-KS-Ausscheidung beim Kind und Jugendlichen bei 5 mg/die beim Erwachsenen bei 10 mg/die liegt. Schulz (33) und Linder (27) sind der Ansicht, daß durch eine Nebennieren-Exstirpation die Erkrankung nicht entscheidend gebessert werden kann. Zwar tritt postoperativ zumeist eine vorübergehende Besserung der Symptome ein, doch stellt sich nach einer gewissen Zeit die Ausgangssituation wieder her.

Im Gegensatz zu dieser Auffassung steht der Fall von Patientin Nr. 19, die im Alter von 17 Jahren in der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen zur stationären Aufnahme kam. Bei der Erhebung der Anamnese gab sie an, daß eine Verwandte des Vaters - Verwandtschaftsgrad nicht genauer eruiert - an einem Hirsutismus leide und sich täglich rasieren müsse. Außerdem habe sie einen eher männlichen Körperbau ohne weibliche Ausprägung der Mammae. Bei der Patientin selbst habe sich mit 6 Jahren die Schambehaarung und Behaarung der Achselhöhlen eingestellt. Bis zum 10. Lebensjahr sei sie größer als ihre Altersgenossinnen gewesen, danach sei sie jedoch im Wachstum zurückgeblieben. Die Clitoris sei bis zum 14. Lebensjahr auf die jetzige Größe angewachsen. Mit 15 Jahren seien zum ersten Mal Erektionen des Penisrudimentes aufgetreten, in dieses Alter falle auch der Onaniebeginn. Bis zum Erreichen des Orgasmus überwiege dabei das männliche Empfinden; sie stelle sich gern vor, mit einem Mädchen im Bett zu liegen. Im Augenblick des Orgasmus und in der Entspannungsphase danach springe das Empfinden um. Sie fühle sich dann immer mehr als Mädchen und bedauere es gerade in diesem Gefühlszustand, kein Mädchen zu sein. Beim Umgang mit Männern habe sie, soweit vorgekommen, normales weibliches Empfinden mit sexueller Erregung. Bei intimer Annäherung müsse sie ihre Menses vorschützen, obwohl sie noch keine Monatsblutungen gehabt habe.

Die 17-jährige Patientin war bei der Aufnahme 140 cm groß und wog 42 kg. Der Körperbau, siehe Abbildung VII, wirkte knabenhaft mit breiten Schultern, schmalen Hüften und flacher Brust. Behaarungstyp, Stimme und Gesichtszüge trugen eher männlichen Charakter. Die Länge der Clitoris betrug 4 cm, siehe Abbildung VIII, in er-

Abbildung VII

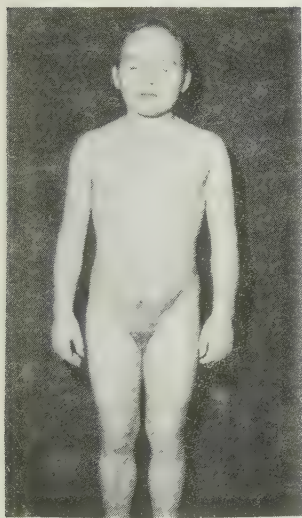


Abbildung VIII

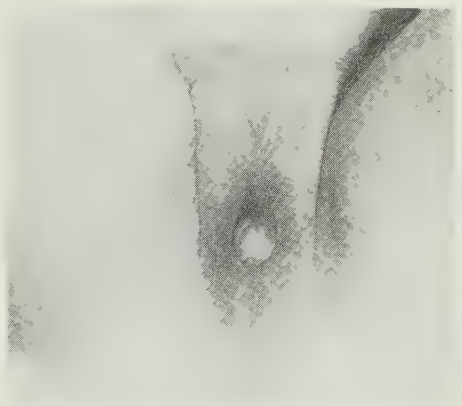


Abbildung IX



Abbildung X



giertem Zustand 7 cm. Davon verliefen, den Labien entsprechend, zwei kleine Hautfalten dorsalwärts bis etwa 4 cm unterhalb des Orificium urethrae externum. Darunter imponierte eine kleine Nischenbildung mit dem Introitus vaginae, der wie von einem Hymen teilweise umschlossen war. Mit einem eingeführten Katheter wurde die Länge der Vagina gemessen, sie betrug 8 cm.

Bei einer in der Erlanger Frauenklinik durchgeführten Probelaaparotomie fand sich ein kastaniengroßer Uterus, die Tuben waren beiderseits zart, dünn, die Ovarien klein und zeigten beim Inzidieren kleine Cysten. Die rechte Nebenniere war deutlich vergrößert, die linke weniger gut zu beurteilen. Röntgenologisch ergab sich kein Hinweis auf eine Nebennieren-Vergrößerung. Die 17-KS-Ausscheidung war mit Werten um 40 mg/die stark erhöht, der Blutdruck betrug 140/90 mm Hg.

Beide Nebennieren wurden subtotal zu ca. 80 % exstirpiert. Die histologische Untersuchung ergab bei beiden Präparaten eine deutliche hyperplastische Nebennierenrinden-Verbreiterung, besonders der Zona fasciculata und reticularis. Der postoperative Heilverlauf war komplikationslos, so daß nach 6 Wochen die Amputation der peniformen Clitoris vorgenommen werden konnte. Da die Vagina für einen Zeigefinger leicht eingängig war, konnte auf eine plastische Erweiterung verzichtet werden. Bei der Entlassung nach weiteren 3 Wochen war die Patientin ohne Beschwerden, es lag ein einwandfreies kosmetisches Resultat vor und im psychischen Verhalten zeigte sich eine deutliche Zunahme femininer Züge.

Nach der Entlassung wurde die Patientin mit Praeephyson und Prolan behandelt, worauf sich nach 3 Wochen eine erste sehr schwache Blutung einstellte. Die nächste Menstruation trat 1 Woche später auf, sie war noch schwach, dauerte aber 6 Tage an. Mit der Zeit wurde die Regelanamnese unauffällig, die Blutungen kamen durchschnittlich alle 4 Wochen und waren von normaler Stärke. Etwa ein halbes Jahr nach der Operation hatte die Patientin den ersten Coitus, wobei alles noch eng und schmerzhaft gewesen sei. Danach habe sie häufig Geschlechtsverkehr gehabt ohne die anfänglichen Beschwerden. Fast regelmäßig sei sie dabei zum Orgasmus gekommen, ihr Empfinden sei immer rein feminin gewesen.

Bei der Nachuntersuchung nach 3 Jahren war die Patientin beschwerdefrei, der Hirsutismus hatte sich weitgehend zurückgebildet, die 17-KS-Ausscheidung war mit 10,2 mg/die normal und es fand sich kein Anzeichen für ein Rezidiv. Die Vagina war für 2 Querfinger eingängig. Die Abbildungen IX und X zeigen im Vergleich zu Abbildung VII und VIII eine deutliche Besserung des somatischen Habitus und des Genitalbefundes.

Das postnatal erworbene adrenogenitale Syndrom ist nach Kühnel (23) in der Regel auf Tumoren der Zona reticularis der Nebennierenrinde zurückzuführen. Sie entstehen oftmals autochton, selten auch auf dem Boden einer jahrelang bestehenden Hyperplasie. Anders als beim kongenitalen adrenogenitalen Syndrom, bei dem es sich um eine Stoffwechselstörung handelt, kommt es hier durch einen hormonaktiven Tumor zu einer gesteigerten Androgenproduktion der Nebennierenrinde. Einzige Therapiemöglichkeit mit der Aussicht auf einen Dauererfolg ist die Exstirpation des Tumors (Kühnel (23), Schulz (33), Weissbecker (40)). Konservative Maßnahmen führen nie zum Erfolg, höchstens zu einer vorübergehenden Besserung der Symptome.

B. Symptome und Diagnose

Das klinische Bild wird durch die im Vordergrund stehende Androgensekretion bestimmt, die sich virilisierend, anabol und gonadotropinhemmend auswirkt. Manifestiert sich die Erkrankung vor der Pubertät, so tritt die Menarche gar nicht erst ein. Bei Krankheitsbeginn nach der Pubertät kommt es zu Blutungsanomalien, Hypo- bzw. Dysmenorrhoeen, vorzeitiger Menopause und Störungen der Vita sexualis. Die Behaarung der Patientinnen gleicht zunehmend dem männlichen Typ. Unterarm und Unterschenkel, Abdomen und besonders Kinn und Oberlippe weisen einen starken Haarwuchs auf, nicht selten müssen die Patientinnen sich mehrmals in der Woche rasieren. Häufig entwickelt sich eine regelrechte Stirnglatze. Die Stimme wird tiefer und die weiblichen Charakteristika bilden sich zurück. Der Körperbau wirkt männlich, die Schultern breit, die Hüften schmal. Häufig sind die Patientinnen psychisch unausgeglichene und ausgesprochen mürrisch.

Die Diagnose ergibt sich zum Teil aus den oben geschilderten Symptomen. Röntgenuntersuchungen können einen Nebennierentumor sichtbar machen. Beweisend ist jedoch in erster Linie eine starke Erhöhung der 17-KS-Ausscheidung über 22 mg/tie, besonders der androgenen Fraktion der 17-KS, die durch besondere chromatographische Untersuchungsmethoden festgestellt werden kann. Durch eine Gabe von Glucocorticoiden über mehrere Tage hinweg kann ein tumorbedingtes adrenogenitales Syndrom unterschieden werden von einem solchen, das durch eine Nebennierenrinden-Hyperplasie verursacht wurde. Bei der ersten Form der Erkrankung wird die erhöhte 17-KS-Ausscheidung nicht beeinflusst, bei Hyperplasien ist jedoch ein deutlicher Rückgang feststellbar. Umgekehrt ist nach ACTH-Be- lastung die 17-KS-Ausscheidung beim hyperplastisch bedingten adrenogenitalen Syndrom signifikant erhöht, während sie beim tu- morbedingten adrenogenitalen Syndrom nicht wesentlich vom Aus- gangswert abweicht.

C. Krankengeschichten und Operationsergebnisse von 2 eigenen Patientinnen mit postnatal erworbenem adrenogenitalen Syndrom

1. Patientin Nr. 20, 21 Jahre alt

Nach Angaben der Patientin waren Familien- und Eigenanamnese bis zur Menarche mit 14 Jahren unauffällig. Dann habe eine ungewöhn- lich starke virile Behaarung an Kinn, Abdomen und Extremitäten eingesetzt. Die Menses seien nicht regelmäßig aufgetreten und nur von geringer Dauer und Stärke gewesen. Mit 17 Jahren habe eine Menstruationsblutung einmal einen ganzen Monat angedauert. Seit dem 14. Lebensjahr leide sie unter Schwindelanfällen, manch- mal geradezu unerträglichen Kopfschmerzen und zunehmender Schlaf- losigkeit. Wegen eines Nervenzusammenbruches sei sie einmal sta- tionär behandelt worden.

Bei der Aufnahme befand sich die Patientin in relativ gutem Allgemein- und Ernährungszustand. Sie hatte einen ausgeprägten Hirsutismus, am Abdomen zeigten sich blasse Striae. Der Uterus war hypoplastisch. Die Glucosedoppelbelastung nach Staub-Traugott ergab keinen Anhaltspunkt für eine diabetische Stoffwechsel-

lage, der Blutdruck war mit 135/85 mm Hg an der oberen Grenze der Norm. Die retroperitoneale Sauerstoffinsufflation zeigte keinen Nebennierentumor an. Dagegen war die 17-KS-Ausscheidung mehrmals über 22 mg/die erhöht, besonders die chromatographisch bestimmte Androgenfraktion. Die Belastung mit 25 IE ACTH ergab einen starken Anstieg der 17-KS und 17-OHCS im Urin.

Bei der Operation wurde eine normal große rechte Nebenniere freigelegt und zu 80 % reseziert, die linke war deutlich vergrößert und wurde in toto exstirpiert. Bei der histologischen Untersuchung war die rechte Nebenniere ohne pathologischen Befund, die linke zeigte bei einer insgesamt zwar verschmälerten Rinde eine ausgesprochene Hyperplasie der Zona reticularis. Der postoperative Heilverlauf war bei stabilen Kreislaufverhältnissen komplikationslos. Bereits 10 Tage nach der Operation bemerkte die Patientin eine deutliche Abnahme ihres Bartwuchses.

2 Jahre später wurde die Patientin in bewußtlosem Zustand in ein auswärtiges Krankenhaus eingeliefert. Wegen des schlechten Allgemeinzustandes mußte auf eine ausführliche Erhebung der Anamnese verzichtet werden. Bei der Aufnahme war sie auffallend blaß und unruhig, die Herztöne kaum hörbar, tachykard, Blutdruck und Puls nicht meßbar. Am Abdomen fand sich ein starker diffuser Druckschmerz, die Bauchdecken waren hart, gespannt, Darmgeräusche waren auskultatorisch nicht zu hören und rektal wurden 38 ° C gemessen. Nach wenigen Stunden kam sie ad exitum. Eine Obduktion wurde nicht durchgeführt, doch könnte aufgrund des klinischen Bildes ein peritonitisches Geschehen zum Tode geführt haben.

2. Patientin Nr. 21, 41 Jahre alt

Die Befragung ergab bei einer unauffälligen Familien- und Eigenanamnese bis zum 17. Lebensjahr, daß die Menarche mit 17 1/2 Jahren verspätet eintrat. Die Menses seien zwar nach starken prämenstruellen Spannungen regelmäßig alle 4 Wochen aufgetreten, aber immer nur von geringer Stärke gewesen. Schon als Jugendliche habe sie immer eine etwas abnorme, aber noch nicht sehr auffällige Behaarung an den Beinen gehabt. 1 Jahr nach der Menopause, mit 38 Jahren, sei der Haarwuchs an den Unterschenkeln stärker geworden,

außerdem aber an Kinn, Oberlippe und Wangen aufgetreten, so daß sie sich mehrmals wöchentlich rasieren müsse. Seit kurzem habe sich die Schambehaarung raufenförmig bis zum Nabel ausgedehnt. Zunehmend habe sie unter Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Schlafstörungen gelitten, auch habe ihre Leistungsfähigkeit abgenommen.

Bei der stationären Aufnahme befand sich die 41-jährige Patientin in gutem Allgemein- und Ernährungszustand. An den oben beschriebenen Körperpartien zeigte sie einen ausgesprochenen Hirsutismus. Der Blutdruck betrug 120/70 mm Hg, die 17-KS-Ausscheidung war mit 35,2 mg/die deutlich erhöht, ebenso die Androgenfraktion der 17-KS. Da durch eine Probeparotomie in der Erlanger Frauenklinik ein Ovarialtumor ausgeschlossen worden war, wurden mit einem großen queren Oberbauchschnitt beide Nebennieren freigelegt. Die rechte war leicht vergrößert und wurde in toto exstirpiert, die normal geformte linke zu 80 % reseziert. Histologisch war die linke Nebenniere ohne pathologischen Befund, die rechte ließ in der Rindenstruktur einzelne kleine Adenome erkennen. Der postoperative Heilverlauf war komplikationslos, der Kreislauf bei 120/80 mm Hg stabil. Bei der Entlassung war die Patientin psychisch wesentlich verändert. War sie vor der Operation mürrisch und unzugänglich gewesen, so war sie hinterher von ausgesprochen freundlicher und zugänglicher Wesensart.

Bei der Nachuntersuchung nach 5 Jahren gab die Patientin an, daß sich ihr Zustand wesentlich gebessert habe. Schlafstörungen und Schwindelgefühle seien nicht mehr aufgetreten, Kopfschmerzen nur noch selten. Ihre Leistungsfähigkeit habe stark zugenommen, die Behaarung sei wesentlich zurückgegangen, allerdings nicht völlig normalisiert. Blutungen seien nicht wieder aufgetreten. Der Blutdruck betrug 140/90 mm Hg, die 17-KS-Ausscheidung war mit 8,7 mg pro Tag normal und die Röntgenaufnahme ließ keinen Rezidivtumor erkennen.

V. Zusammenfassung

In den Jahren 1959 - 1968 wurden in der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen insgesamt 21 Patienten mit Nebennierentumoren oder Hyperplasien adrenalectomiert. 10 Patienten hatten ein Phäochromocytom, welches in 8 Fällen präoperativ diagnostiziert worden war. 7 Patienten litten unter den typischen paroxysmalen Hochdruckkrisen, 3 hatten eine Dauerhypertonie. Die Katecholaminausscheidung war bei allen Patienten erhöht. Das Durchschnittsalter betrug zum Zeitpunkt der Operation 34 1/2 Jahre, 7 Patienten waren weiblichen, 3 männlichen Geschlechts. In 8 Fällen handelte es sich um ein isoliert auftretendes Phäochromocytom, 3 mal war die rechte, 4 mal die linke Nebenniere und einmal das Zuckermandl'sche Organ betroffen. Ein Phäochromocytom lag bilateral vor, 2 mal fanden sich hormonaktive Nebenknoten. 2 Patienten starben unmittelbar postoperativ unter den Zeichen eines hypoxämischen Herzversagens. Mit einer Ausnahme waren alle Patienten symptomlos, hatten normale Blutdruckverhältnisse und konnten eine erfreuliche Steigerung ihrer Leistungsfähigkeit vermerken. Sie alle sind als geheilt zu bezeichnen mit Ausnahme des einen Patienten, der jedoch eine deutliche Besserung seines Gesundheitszustandes erfuhr.

8 Patienten wurden wegen eines Cushing-Syndroms behandelt. Das Durchschnittsalter betrug zum Zeitpunkt der Operation 33 2/3 Jahre, 6 Patienten waren weiblichen, 2 männlichen Geschlechts. Alle Patienten boten eine typische Symptomatik mit Hypertonie und charakteristischem Aussehen. 6 mal war die 17-OHCS-, 5 mal die 17-KS-Ausscheidung erhöht. Routinemäßig wurde subtotal adrenalectomiert, die histologische Untersuchung der Operationspräparate ergab in 5 Fällen eine bilaterale Hyperplasie der Nebennierenrinde, 3 mal ein Rindenadenom, das nur in einem Fall von einer Atrophie der kontralateralen Drüse begleitet war. 1 Patientin verstarb 70 Tage nach der Operation, nachdem sie mehrmals schwerste Kollapszustände durchgemacht hatte.

Die übrigen Patienten kamen nach einem durchschnittlichen Zeitraum von 5 Jahren zur Nachuntersuchung. Keinmal fanden sich Anzeichen für ein Rezidiv oder einen postoperativ entstandenen Hypophysen-

tumor. Mit 2 Ausnahmen hatte sich der Blutdruck auf normale Werte stabilisiert. 1 Patientin hatte eine renal bedingte Hypertonie, eine weitere eine Hypotonie, die durch einen leichten Addisonismus verursacht wurde. Dieser wurde durch Cortisonsubstitution wirksam behandelt. Erhöhte 17-OHCS- und 17-KS-Werte fanden sich bei keinem Patienten im 24-Stunden-Sammelurin. Durchschnittlich hatten sie 9 kg an Gewicht verloren, Störungen im Sexualbereich waren nicht mehr aufgetreten. Bei 4 Patienten hatte die Operation einen guten Erfolg, 2 bemerkten eine geringere Besserung ihres Gesundheitszustandes, in einem Fall wurde keine Besserung erzielt.

Eine Patientin wurde mit 17 Jahren wegen eines kongenitalen adrenogenitalen Syndroms beidseitig subtotal adrenaletomiert. Die histologische Untersuchung ergab eine doppelseitige Nebennierenrinden-Hyperplasie. Bei einer zweiten Operation 6 Wochen später wurde die peniforme Clitoris amputiert. Bei der Nachuntersuchung nach 3 Jahren war die Patientin beschwerdefrei, regelmäßig waren die Menses aufgetreten und der Hirsutismus hatte sich weitgehend zurückgebildet. Die 17-KS-Ausscheidung war mit 10,2 mg/die normal. Das psychische Verhalten und die Vita sexualis hatten sich völlig normalisiert. Von den beiden anderen Patientinnen, die an einem postnatal erworbenen adrenogenitalen Syndrom operiert worden waren, verstarb die eine 2 Jahre nach der Operation in einem auswärtigen Krankenhaus an einer Peritonitis. Bei ihr hatte sich der Hirsutismus nicht gebessert. Der Zustand der anderen Patientin dagegen hatte sich bei der Nachuntersuchung nach 5 Jahren deutlich verbessert. Der Hirsutismus und die subjektiven Beschwerden wie Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Schlaflosigkeit waren weitgehend geschwunden. Die 17-KS-Ausscheidung hatte sich normalisiert und die Leistungsfähigkeit der Patientin hatte erfreulich zugenommen.

Literaturverzeichnis

- 1) Cahill, G.F. Pheochromocytomas,
J. Amer. med. Ass. 138, S. 180 1948
- 2) Carey, L.C. Adrenalektomy: technique, errors and pitfalls,
Ellison, E.H. Surg. Clin. N. Amer. 46, S. 1283 1966
- 3) Cushing, H. The basophil adenomas of the pituitary body
and their clinical manifestations,
Bull. Johns Hopkin's Hospital 50, S. 137
1932
- 4) Dettmar, H. Zur Chirurgie der Nebenniere,
Zschr. f. Urologie 49, S. 513 1956
- 5) Diesberg, R. Zur Diagnostik und Therapie des Cushing-
Selbach, H.G. Syndroms,
Ärztl. Wschr. 13, S. 433 1958
- 6) Durant, J. Arrhythmic crisis of pheochromocytoma,
Solooff, L. Lancet 2, S. 124 1962
- 7) Emmrich, R. in E. Goetze, Lehrbuch der Pathologischen
Physiologie, 2. Aufl., S. 683,
VEB-Gustav-Fischer-Verlag Jena 1964
- 8) v. Euler, U.S. Die Med. Welt 20, S. 406 1951
- 9) Fränkel, A. Ein Fall von doppelseitigem, völlig latent
verlaufenen Nebennierentumor und gleichzeiti-
ger Nephritis mit Veränderungen am Circula-
tionsapparat und Retinitis,
Virchow's Archiv, 103 S. 244 1886
- 10) Froesch, E.R. Der heutige Stand der Funktionsdiagnostik
Renold, A.E. der Nebennierenrinde,
Thorn, G.W. Schw. Med. Wschr. 89/24, S. 623 1959
- 11) Glenn, F. The surgical management of pheochromocytoma,
Mannix jr., H. Surg. Gyn. Obst., S. 613 1963
- 12) Greer, W.E. Pheochromocytoma, diagnosis, operative ex-
Robertson, C.W. periences and clinical results,
Smithwick, R.H. Amer. J. of Surg. 107, S. 192 1964
- 13) Gurtzig, A. Beschreibung der Diagnostik und Therapie
eines Phaeochromocytoms,
Z. ärztl. Fortbild. 59, S. 1006, Jena 1965
- 14) Gutmann, D. Medullary suprarenal chromaffinoma pro-
ducing malignant hypertension,
Brit. med. J. I, S. 563 1947

- 15) Hegglin, R. Differentialdiagnose innerer Krankheiten,
11. Aufl., S. 426
Thieme-Verlag Stuttgart 1969
- 16) Henning, N. Klinische Laboratoriumsdiagnostik,
3. Aufl., S. 352
Urban & Schwarzenberg Verlag Berlin - München
1966
- 17) Herrera, M.G. Cushings Syndrom, diagnosis und treatment,
Cahill, G.F. Amer. J. of Surg. 107, S. 144 1964
Thorn, G.W.
- 18) Hübener, J. Dissertation
Über das kongenitale adrenogenitale Syndrom
mit Darstellung eines einschlägigen Krank-
heitsfalles, S. 40 1966
- 19) Jores, A. Die Nebenniere und ihre Erkrankungen
in: Handbuch der Inneren Medizin, 7/1
Springer-Verlag Berlin 1955
- 20) Kleinfelder, H. Der Metopirontest in der Diagnose von
Husmann, F. Erkrankungen der Hypophyse und der Neben-
nierenrinde,
Dtsches Archiv f. klin. Med. 208/3
S. 227 1962
- 21) Kohn, A. zitiert nach M. Watzka,
Kurzlehrbuch der Histologie und mikroskopi-
schen Anatomie des Menschen,
3. Aufl., S. 130
Schattauer-Verlag Stuttgart 1964
- 22) Krauss, H. Die Chirurgie der Nebennieren,
Dtsche Med.Wschr. 83/9, S. 317 1958
- 23) Kühnel, E. Das adrenogenitale Syndrom, die häufigste
weibliche Pseudozwitterform,
Med. Monatsschr. 17, Stuttgart 1963
- 24) Kuschinsky, G. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, S. 189
Lüllmann, H. Thieme-Verlag Stuttgart 1964
- 25) Labhart, A. Das Cushing-Syndrom
in: Klinik der inneren Sekretion
Springer-Verlag Berlin 1957
- 26) Landau, H. Dissertation
Beitrag zur Diagnostik und Therapie des
Cushing-Syndroms, S. 44
Düsseldorf 1964

- 27) Linder, F. Hypophyse und Nebenniere vom Standpunkt des Chirurgen
Dtsch. Med. J. 5, S. 177 1954
- 28) Mayo, C. Paroxysmal hypertension with a tumor of the retroperitoneal nerve,
J. Am. M. Ass. 89, S. 1047 1927
- 29) Orth Sitzungsber. Preuß. Akad. der Wiss.
I, 34, 1914
- 30) Sack, H. Das Phaeochromocytom,
Thieme-Verlag Stuttgart 1951
- 31) Sack, H. Die Bedeutung der medikamentösen Blockade
Neuhaus, J. adrenerger α - und β -Rezeptoren für die kon-
Schega, W. servative und operative Behandlung des
Körner, M. Phaeochromocytoms,
Dtsche. Med. Wschr. 4, S. 151 1968
- 32) Schäfer, L. Die Zuverlässigkeit einiger Funktionsprüfun-
gen der Nebennierenrinde,
Dtsche. Med. Wschr. 86 S. 2257 1961
- 33) Schulz, F. Grundlagen und Klinik Innerer Erkrankungen,
Strobbé, H. S. 899
VEB Georg Thieme, Leipzig 1968
- 34) Selye, H. Vortrag: Chirurgie der Nebennieren,
Langenbecks Archiv 319, S. 90 1967
- 35) Shipley, A.M. Paroxysmal hypertension associated with a
tumor of the suprarenal,
Ann. Surg. 90, S. 742 1929
- 36) Stackpole, R.H. Phaeochromocytoma in children. Report of
Melicow, M.M. 9 cases and review of the first 100 pub-
Uson, A.C. lished cases with follow-up studies,
J. Pediat. 63, S. 315 1963
- 37) Starr, A. Personality changes in Cushing's syndrome,
J. clin. Endocrin. 12, S. 502 1952
- 38) Tönnis, W. Endokrinologische Gesichtspunkte bei der
Brilmayer, H. Behandlung der Hypophysenadenome,
Marguth, F. Dtsche. Med. Wschr. 80/22 S. 845 1955
- 39) Walker, R.M. Pheochromocytoma in relation to pregnancy,
Brit. J. Surg. 51, S. 590 1964
- 40) Weissbecker, L. in L. Heilmeyer, Lehrbuch der Inneren Medizin
II, S. 1008 1961

- 41) Weissbecker, L. Neuere Erkenntnisse über die Pathogenese
der Cushing-Krankheit,
Med. Klinik 58 S. 22 1963
- 42) Wilkins zitiert nach A. Gitter und L. Heilmeyer,
Taschenbuch klinischer Funktionsprüfungen,
8. Aufl., S. 433
VEB Gustav-Fischer-Verlag Jena 1963
- 43) Wilkins, L. Die Wirkung von Cortison auf die Ausschei-
Lewis, R.A. dung der 17-Ketosteroide bei Patienten mit
Klein, R. kongenitaler Nebennierenrindenhyperplasie,
Rosemberg, E. Helvet. Paediatr. Acta 5, S. 418 1950
- 44) Zimmermann, W. Die 17-Ketosteroide, ihre Bedeutung und
die Methodik ihrer Bestimmung,
Dtsche. Med. Wschr. 76, S. 1363 1951
- 45) Zuckschwerdt, L. Zur chirurgischen Behandlung des Cushing-
Giebel, M.G. Syndroms infolge bilateraler Nebennieren-
Oetjen, H. rindenhyperplasie.
Tamm, J. Schw. Med. Wschr. 92/22, S. 667 1962

Anhang

Namen und Krankenblattnummern der Patienten, deren Operations-
ergebnisse in dieser Arbeit veröffentlicht werden.

1	Wunderlich, Elise	5782/61
2	Geiss, Vitus	331/59
3	Mai, Herbert	5531/61
4	Schlamming, Anna	21851
5	Klimek, Margrit	25260
6	Schuster, Rudolf	21695
7	Kilian, Margarete	60692
8	Herbst, Christine	63995
9	Ziegler, Bärbel	76753
10	Brantl, Gertrud	95977
11	Reinthal, Joseph	24381 +)
12	Mellewig, Heide	1531 A
13	Baier, Liesa	21474
14	Huber, Annemarie	34344
15	Stich, Hermine	41405
16	Groß, Adolf	16278
17	Fischer, Irmgard	53947
18	Rühr, Hildegard	50462
19	Horl, Ruth	2588/56
20	Wende, Elfriede	26213
21	Müller, Ruth	28088

+). Urologisches Archiv

Lebenslauf

Am 23. 7. 1942 wurde ich als 4. Kind des Predigers August Kasting und seiner Ehefrau Esther, geb. Höhne, in Hameln geboren. Auf dem Rückzug aus Südfrankreich fiel mein Vater am 28.8.1944.

Ostern 1948 wurde ich eingeschult, von 1951 - 1959 besuchte ich das Schiller-Gymnasium in Hameln, anschließend das Neusprachliche Gymnasium in Bad Pyrmont, wo ich 1962 die Reifeprüfung ablegte. Das Medizinstudium begann ich an der Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen und setzte es nach dem Physikum im Jahre 1965 in Göttingen fort. Die letzten Semester studierte ich wiederum in Erlangen und bestand dort am 24. 7. 1968 das Staatsexamen. Seither arbeite ich als Medizinalassistent auf der Chirurgischen Abteilung des Stadtkrankenhauses Hameln.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
